

Quality-by-Design zur systematischen Entwicklung von Wertschöpfungsprozessen pflanzlicher Rohstoffe

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Ingenieurwissenschaften (Dr.-Ing.)

vorgelegt von

M.Sc. Lukas Maximilian Uhlenbrock
aus Nürnberg

genehmigt von der Fakultät für Mathematik/Informatik und
Maschinenbau der Technischen Universität Clausthal

Tag der mündlichen Prüfung:

13.11.2020

Vorsitzender der Prüfungskommission:

Prof. Dr. rer. nat. Alfred Weber

Institut für Mechanische Verfahrenstechnik

Technische Universität Clausthal

Betreuer:

Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube

Institut für Thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik

Technische Universität Clausthal

Gutachter:

Prof. Dr.-Ing. Marcus Grünewald

Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik

Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. Martin Tegtmeier

Institut für Thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik

Technische Universität Clausthal

Danksagung:

Wissenschaftliche Arbeit erfordert Kooperation und konstruktive Zusammenarbeit. Während meiner Arbeit an dieser Dissertation haben mich eine Vielzahl von Menschen unterstützt, denen ich im Folgenden danken möchte.

Zuerst gilt mein Dank Professor Strube, der mir diese Arbeit ermöglicht hat. Die fachlichen Diskussionen und organisatorischen Anregungen haben mich stets dabei unterstützt, den Fokus auf das Wesentliche zu behalten.

Weiterhin bin ich Professor Tegtmeier sehr dankbar für die zahlreichen Einblicke in die Welt der pflanzlichen Arzneimittel und die ansteckende Begeisterung für wissenschaftlichen Arbeit und neue Fragestellungen auf diesem Gebiet.

Professor Grünewald danke ich für die Begutachtung der Arbeit und die Ermöglichung der Prüfung, trotz aller widrigen Umstände, die das Jahr 2020 mit sich gebracht hat.

Ich möchte mich zudem bei allen Wegbegleitern bedanken, die mich bei meiner täglichen Arbeit am Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik unterstützt haben. Vielen Dank an Frank Steinhäuser für all die Ersatzteile und spontanen Wartungen, Volker Strohmeier für Schweißarbeiten und konstruktive Ideen jeglicher Art, Thomas Knebel für Unterstützung mit Mess- und Steuerungstechnik, Uwe Halling für die Unterstützung bei der Laborarbeit, Wolfgang Otto für Hilfe aus der Werkstatt und natürlich an Claudia Lacheta, die immer den richtigen Ordner parat hatte.

Mein Dank gilt auch allen Kollegen, die für ein konstruktives Arbeitsumfeld und die gelegentliche Ablenkung gesorgt haben. Die Einführung in das Thema Quality-by-Design verdanke ich Maximilian, dessen Unterstützung mir einen guten Start in die Arbeit an wissenschaftlichen Projekten ermöglicht hat.

Holger, Maximilian, Leon, Martin, Axel, Steffen, Lara und Heribert danke ich für die entspannten Teepausen, Diskussionsrunden und moralische Unterstützung.

Mourad möchte ich für die Unterstützung danken, ohne die viele Ideen nicht so einfach umsetzbar gewesen wären. Florian und Colin schulde ich besonderen Dank für die umfangreiche Unterstützung bei der Projektarbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Christoph für die zahlreichen Sonderschichten und die große Begeisterungsfähigkeit bedanken, die mir Besonders im Frühjahr 2020 eine enorme Hilfe gewesen ist.

Ich möchte mich zudem bei allen Studenten bedanken, die in ihren Abschlussarbeiten mit großer Motivation an den verschiedensten Konzepten und Fragestellungen gearbeitet haben und bei deren Betreuung ich viel gelernt habe.

Allen wissenschaftlichen und industriellen Kooperationspartnern möchte ich für die gute Zusammenarbeit in verschiedenen Projekten danken, an denen ich im Laufe meiner Zeit am Institut mitgearbeitet habe.

Ich danke meinen Eltern, die mich bei meinem Studium immer gut beraten und unterstützt haben.

Abschließend danke ich meiner Frau auf deren Unterstützung ich mich immer verlassen konnte und deren Zielstrebigkeit mir geholfen hat das Ziel im Blick zu behalten.

1. Einleitung und Motivation.....	1
2. Stand der Technik	3
2.1 Extraktion zur Verarbeitung von Pflanzenmaterial	3
2.2 Grundlagen der Extraktion	4
2.3 Mazeration.....	7
2.3.1 Stofftransport innerhalb des Partikels	8
2.3.2 Gleichgewichte	10
2.4 Perkolation.....	12
2.4.1 Distributed-Plug-Flow-Modell	12
2.4.2 Stofftransporteffekte	14
2.5 Wasser-/Dampfdestillation	15
2.6 Präzipitation.....	16
2.7 Zulassung von pharmazeutischen Produkten	18
2.7.1 Besonderheiten bei der Zulassung von Phytopharmaka	18
2.8 Quality by Design (QbD)	20
2.8.1 Pharmazeutische Prozessentwicklung.....	20
2.8.1 Definition der Zielgrößen	21
2.9 Risikoidentifizierung	22
2.9.1 Cause and Effect Diagram (Ishikawa Diagram)	22
2.10 Risikobewertung.....	23
2.10.1 Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)	24
2.10.2 Formen der Versuchsplanung.....	24
2.11 Risikokontrolle	26
2.12 Lebenszyklus-Analyse.....	28
3. Material und Methoden	31
3.1 Automatisierte Mehrsäulenextraktionsanlage	31
3.2 Anlage zur Heißwasserextraktion (PHWE)	33

3.3	Dampfdestillation	35
3.4	Laboranlage zur Mazeration.....	35
3.5	Präzipitation.....	37
3.6	Quantifizierung von Extrakten	37
3.6.1	<i>Analyse von Flüssigextrakten.....</i>	<i>37</i>
3.6.2	<i>Analyse Destillation mittels Gaschromatographie.....</i>	<i>39</i>
3.7	Trockenrückstandsbestimmung	40
3.8	Mechanische Trocknung	41
4.	Ergebnisse und Diskussion	43
4.1	Ziele der Bioökonomie.....	43
4.2	Entwicklung neuer Qualitätsprofile	45
4.3	Betrachtete Stoffsysteme	47
4.4	Methodische Prozessentwicklung zur Qualitätssicherung	47
4.5	Risikoidentifikation.....	49
4.6	Risikobewertung Equipment: Anlagenparameter	50
4.7	Risikobewertung: Material	54
4.8	Risikobewertung: Prozessparameter	67
4.8.1	<i>Mazeration.....</i>	<i>68</i>
4.8.2	<i>Perkolation</i>	<i>69</i>
4.8.3	<i>Pressurized hot water extraction (PHWE).....</i>	<i>70</i>
4.8.4	<i>Mechanische Trocknung und Extraktrückgewinnung.....</i>	<i>72</i>
4.8.5	<i>Vergleich der Extraktionsverfahren</i>	<i>73</i>
4.8.6	<i>Umwandlung von Extraktbestandteilen.....</i>	<i>74</i>
4.8.7	<i>Präzipitation von Extraktbestandteilen</i>	<i>77</i>
4.8.8	<i>Extraktion des Präzipitats.....</i>	<i>80</i>
4.9	Zusammenfassung der experimentellen Risikobewertung	81
4.10	Modellentwicklung und -validierung	83
4.10.1	<i>Definition des Modellraumes.....</i>	<i>85</i>

4.10.2	<i>Extraktion aus dem Partikel</i>	86
4.10.3	<i>Flüssigkeits-Dampf-Gleichgewicht</i>	87
4.10.4	<i>Flüssig-Flüssig-Gleichgewicht</i>	88
4.11	Sensitivitätsstudie.....	89
4.12	Modellparameterbestimmung.....	91
4.12.1	<i>Modellparameterbestimmungskonzept</i>	91
4.12.2	<i>Fluidodynamik</i>	91
4.12.3	<i>Gleichgewichte</i>	93
4.12.4	<i>Massentransportkinetik</i>	95
4.13	Genauigkeit und Präzision des Modells	97
4.14	Einfluss der Prozessparameter auf die Genauigkeit und Präzision .	99
4.15	Modellgestützter Scale-Up in den Industriemaßstab	102
4.16	Risikobewertung.....	107
4.17	Definition und Darstellung von Design-Spaces.....	109
4.18	Einsatz von Prozessanalysetechnik (PAT) für fortschrittliche Prozesssteuerungskonzepte	113
4.19	Betrachtung der Umweltbilanz von Extraktionsprozessen	116
5.	Resümee und Ausblick	123
6.	Symbolverzeichnis	127
6.1	Formelzeichen	127
6.2	Griechische Symbole	128
6.3	Indizes	128
6.4	Abkürzungen	129
7.	Abbildungsverzeichnis	130
8.	Tabellenverzeichnis	136
9.	Literaturverzeichnis	137

1. Einleitung und Motivation

In der Chemie- und Pharmaindustrie wird seit Jahren nach „grünen“ Alternativen zu bestehenden Produkten und Prozessen geforscht. Das Ziel ist eine Bioökonomie, die auf die Nutzung von fossilen Rohstoffen als Einsatzstoff für Material und Energie verzichtet und stattdessen nachwachsende Rohstoffe einsetzt [BMBF 2014]. Aktuelle Nutzungskonzepte sind häufig nicht auf eine Kaskadennutzung aller Inhaltsstoffe des Rohstoffes ausgelegt, sondern fokussieren eine spezielle Anwendung. Ein Beispiel ist der Anbau von Energiepflanzen speziell für die Erzeugung von Energie. Ein Prozessentwicklungskonzept, in welchem das gesamte Spektrum des Rohstoffes berücksichtigt wird, ist aktuell nicht verfügbar.

Das Inhaltsstoffprofil dieser Rohstoffe ist vielseitig und muss vollständig genutzt werden, um das volle Potential des Rohstoffes nachhaltig zu nutzen [Cravotto 2010, Ditz 2016b]. Beispielsweise ist der medizinische Nutzen von pflanzlichen Inhaltsstoffen lange bekannt und bietet auch heute noch eine erfolgreiche Basis für Arzneimittel, wie Taxotere® in der Krebstherapie und Artemisinin in der Behandlung von Malaria [Cragg und Newman 2013, Youyou 2015]. Allerdings basieren viele Extraktionen für die Herstellung von pflanzlichen Arzneistoffen auf traditionellen Rezepturen, die im Laufe der Zeit wenig modernisiert wurden [Harnischfeger 1983]. Diese Entwicklung wird durch den Sonderstatus der Zulassung traditioneller pflanzlicher Produkte in Deutschland unterstützt, die teilweise an diese Herstellungstechniken geknüpft sind [BfArM 1994]. Die steigenden Anforderungen an die Qualität von Arzneimittelprodukten können mit diesen traditionellen Verfahren zunehmend schwer erfüllt werden. Entsprechend wird ein neues Entwicklungskonzept für Herstellungsprozesse benötigt [FDA 2016]. Der Herstellprozess muss dafür neu definiert werden und zusätzlich zur Extraktion sowohl den Anbau und die Ernteprozesse als auch mögliche Optionen zur Erhöhung der Reinheit, wie Filtration und Fällung, umfassen [Chémat op. 2012, Ditz 2016a].

Da pflanzliche Rohstoffe eine natürlich bedingte Variabilität aufweisen, muss der Verarbeitungsprozess auf diese reagieren können, um eine konsistente Qualität zu gewährleisten [Uhlenbrock 2018]. Die Basis des Prozessentwicklungskonzeptes muss eine effiziente experimentelle Charakterisierung des Prozesses mit statistisch gesicherten Daten durch

statistische Versuchsplanung (Design of Experiments, DoE) bilden. Darüber hinaus erfordert die Demonstration der Prozesskontrolle ein validiertes Modell der physiko-chemischen Stofftransporteffekte, die eine prädiktive Vorhersage von Prozessverhalten ermöglicht. Auf diese Weise können Prozessanalysetechnologien (PAT) in die Prozesskontrollstrategie des Prozesses eingebunden und eine Lebenszyklus begleitende Risikobewertung etabliert werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine umfassende Strategie zur Prozessentwicklung für pflanzliche Rohstoffe darzustellen, die das vollständige Inhaltsstoffspektrum der Rohstoffe berücksichtigt und Ansatzpunkte für eine Kaskadennutzung identifiziert. Die Prozessentwicklung soll den gesamten Herstellprozess von Ernte bis zur Aufreinigung umfassen und sowohl experimentelle als auch validierte modellbasierte Methoden zur Prozessauslegung beinhalten. Die auf diese Weise identifizierten und bewerteten Risikofaktoren werden als Grundlage für modellbasierte Prozesskontrollkonzepte eingesetzt. Die Beurteilung der verfügbaren Prozessalternativen erfolgt auf Basis einer Lebenszyklusanalyse zur Quantifizierung des Treibhauspotentials (global warming potential, GWP) und dem direkten Vergleich mit dem wirtschaftlichen Potential des Prozesses [Bart und Pilz 2011, Chémat und Strube 2015].

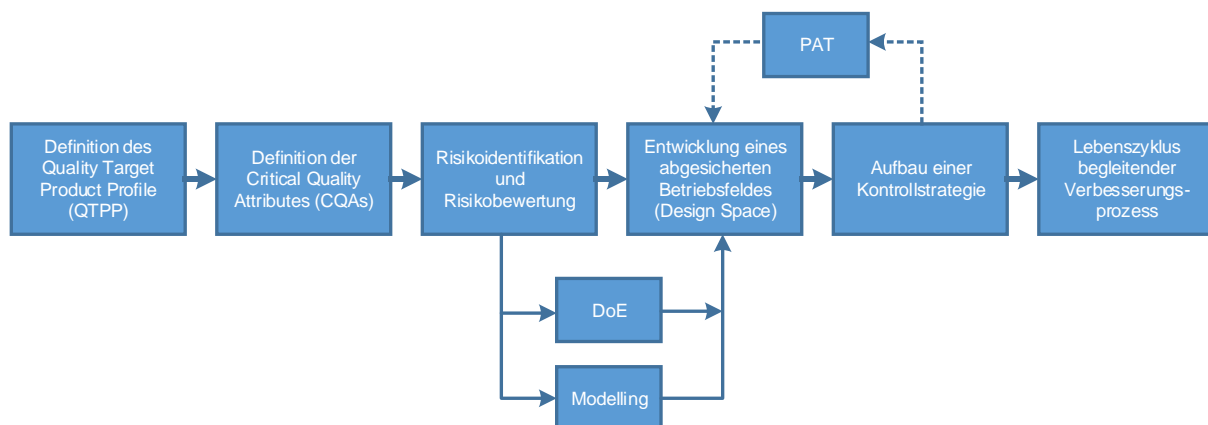


Abbildung 1: Strategie zur Qualitätssicherung pharmazeutischer Produkte durch Quality-by-Design [Uhlenbrock 2017].

Das methodische Konzept, wie es in **Abbildung 1** zusammenfassend dargestellt ist, hat das Ziel eine Brücke zwischen Produktentwicklung und erfolgreicher Industrialisierung zu schlagen und den Markteintritt von hochwertigen und wettbewerbsfähigen Produkten zu beschleunigen [Lopez 2007, Wiesner und Knöss 2014].

2. Stand der Technik

Technische Lösungen zur Verarbeitung von Pflanzenmaterial existieren genau so lang wie Techniken zu Kultivierung und Anbau der Rohstoffe [Staniek 2014]. Die Herstellung von pflanzlichen Produkten wird maßgeblich von den Verfahren der Extraktion geprägt. Diese Verfahren und die entstehenden Produkte sind weit verbreitet und werden für die Zubereitung von Nahrungsmitteln, wie Kaffee und Tee, in internationalen Küchen angewendet.

2.1 Extraktion zur Verarbeitung von Pflanzenmaterial

Moderne Extrakte finden nicht nur in der Nahrungsmittelindustrie, sondern auch zur Herstellung von Aromastoffen und Pharmazeutika Anwendung. Die Herstellungsverfahren sind vielseitig. Das einfachste Verfahren ist die absatzweise Mazeration, die in **Abbildung 2** unter A dargestellt ist. Eine Alternative ist die Durchströmung einer gepackten Schüttung an Pflanzenmaterial mit Extraktionsmittel. Es kommen Wasser oder organische Lösungsmittel in flüssigem Zustand zum Einsatz, die die Wertstoffe extrahieren. Diese Verfahren, wie in **Abbildung 2** unter B gezeigt, werden allgemein als Perkolation bezeichnet.

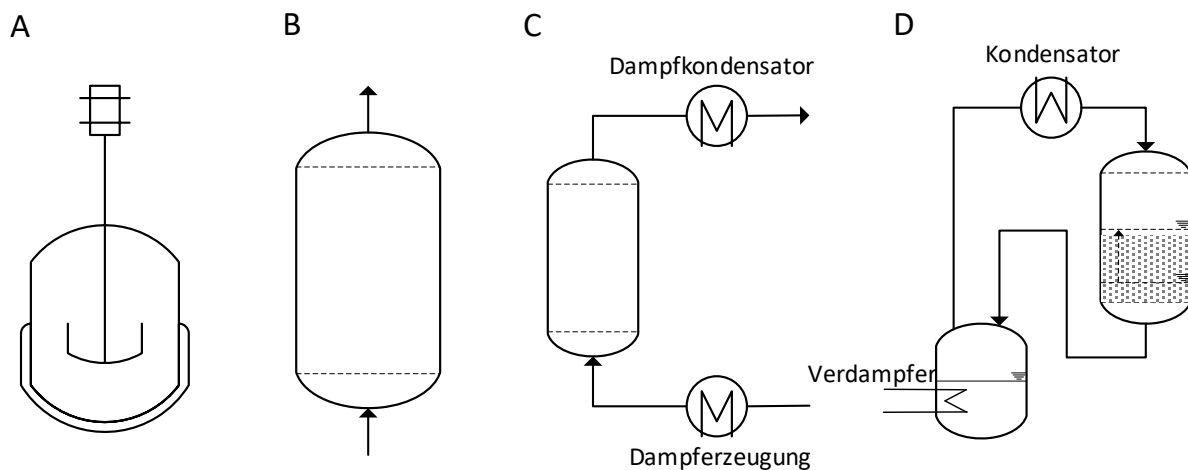


Abbildung 2: Darstellung der Verfahrensprinzipien der A: Mazeration, B: Perkolation, C: Hydrodestillation und der D: Soxhletierung.

Die Soxhletierung hat eine geringe Bedeutung für die industrielle Verarbeitung von Pflanzenmaterial, da die kontinuierliche Verdampfung des Extraktionsmittels und die anschließende Kondensation einen hohen Energiebedarf erzeugen. Zudem ist das Extrakt einer hohen thermischen Belastung ausgesetzt.

Eine industriell bedeutsame Variante der Extraktion von Pflanzenmaterial ist die Hydro- oder Dampfdestillation. Im Gegensatz zur Perkolation werden diese Verfahren als Destillation bezeichnet, da Dampf als Trägermedium für die extrahierten Wertstoffe genutzt wird. Je nach Vorlage des Pflanzenmaterials kann zwischen Wasser- oder Hydrodestillation und Dampfdestillation unterschieden werden (vgl. **Abbildung 3**).

Der Wert der meist wohlriechenden Öle ist seit langer Zeit bekannt und sie werden in traditionellen indischen und ägyptischen (Heil-) Praktiken, wie beispielsweise dem Ayurveda oder der Aromatherapie, eingesetzt [Buchbauer und Başer 2016, Joachim 2018]. Zusätzlich zu traditionellen Anwendungen für Produkte aus Wasser- und Dampfdestillation, steigt das Interesse der Forschung an den pflanzlichen Inhaltsstoffen und ihren antibakteriellen oder antimykotischen Eigenschaften [Cressey 2017, Gniewosz 2013, Iacobellis 2005, Inouye 2009].

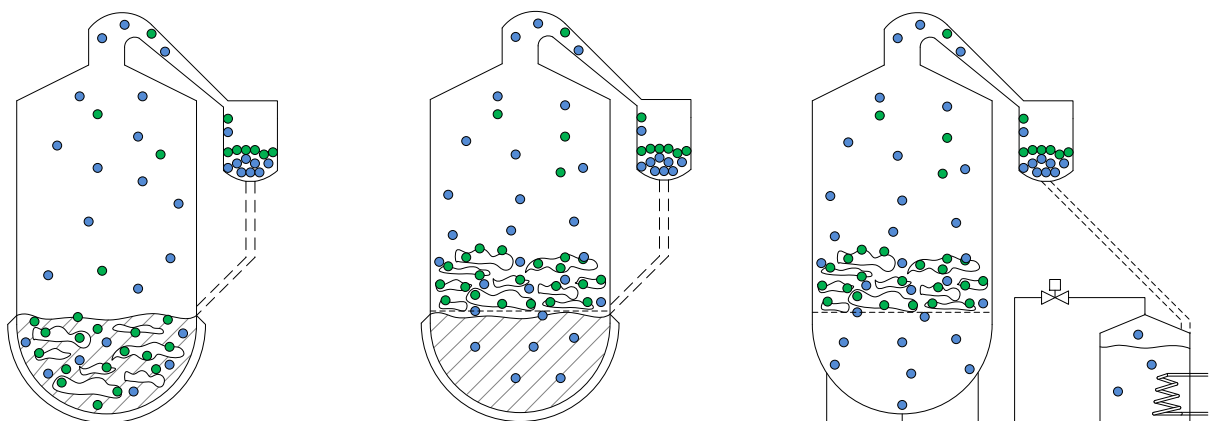


Abbildung 3: Vergleich von Wasser-, Wasserdampf- und Dampfdestillation nach [LfL 1992, Rechenberg 1910, Tuley de Silva 1995].

Der Wasserdampf dient dabei als Energieträger und ermöglicht das Verdampfen der nicht wasserlöslichen Komponenten und verbessert den Stofftransport durch den Aufschluss von Pflanzenzellen. Dieses Verfahren ermöglicht die sehr selektive Gewinnung von ätherischen Ölen ohne den Einsatz von organischen Lösungsmitteln [Chémat und Fernandez 2012].

2.2 Grundlagen der Extraktion

Das Verständnis der Stofftransporteffekte ist wichtig für die Entwicklung von optimalen Prozessen zur Extraktion von Wertstoffen aus Pflanzenmaterial. Die

methodische Beschreibung und Einordnung der Stofftransporteffekte für Pflanzenmaterial ist anspruchsvoll, da die natürliche Vielfalt der vorhandenen Strukturen sehr groß ist und abhängig vom genutzten Teil der Pflanze stark variieren können [Wichtl 2009].

Wie in **Abbildung 1** einleitend dargestellt ist die experimentelle Charakterisierung ein wichtiger Bestandteil der Prozessentwicklung, um die Einordnung der verschiedenen Stofftransportlimitierung in diffusions-, kinetische oder gleichgewichtslimitierte Systeme zu ermöglichen [Goedecke 2008]. Die Beschreibung der Stofftransportlimitierungen ist zudem die Grundlage der physiko-chemischen Modellierung. Die Limitierung eines Systems durch die Gleichgewichtslage zwischen Solvent und Pflanzenmaterial kann durch die Bereitstellung von unbeladenem Extraktionsmittel in einer Perkolation vermieden werden. Starke Limitierungen des Massentransportes durch Diffusion können durch die Mazeration von sehr feinen Partikeln verhindert werden.



Abbildung 4: Darstellung der Staude (Prof. Dr. R. Bauer, Graz) und Wurzelteile (Dr. H.J. Pfänder, Kiel) der *Echinacea pallida* NUTT. [Wichtl 2009].

Die Ernte, Zerkleinerung und Trocknung des Pflanzenmaterials ist ein essenzieller Bestandteil des Verarbeitungsprozesses, der die Extrahierbarkeit des Pflanzenmaterials direkt beeinflusst. Beispielsweise liegt die Partikelgröße des Pflanzenmaterials in einer Verteilung vor, die von der Behandlung während und nach der Ernte abhängt, wie in **Abbildung 4** an den Wurzelteilen der *Echinacea pallida* gezeigt.

Besonderen Einfluss haben die Ernteparameter auf Pflanzen, die zur Gewinnung von ätherischen Ölen genutzt werden. Diese Öle sind dabei meist in speziellen Speicherorganen konzentriert und bei Freisetzung sehr flüchtig.

Beispielsweise befindet sich das Majoran-Öl in Drüsenhaaren auf der Blattoberseite, wie in **Abbildung 5** zu sehen ist.

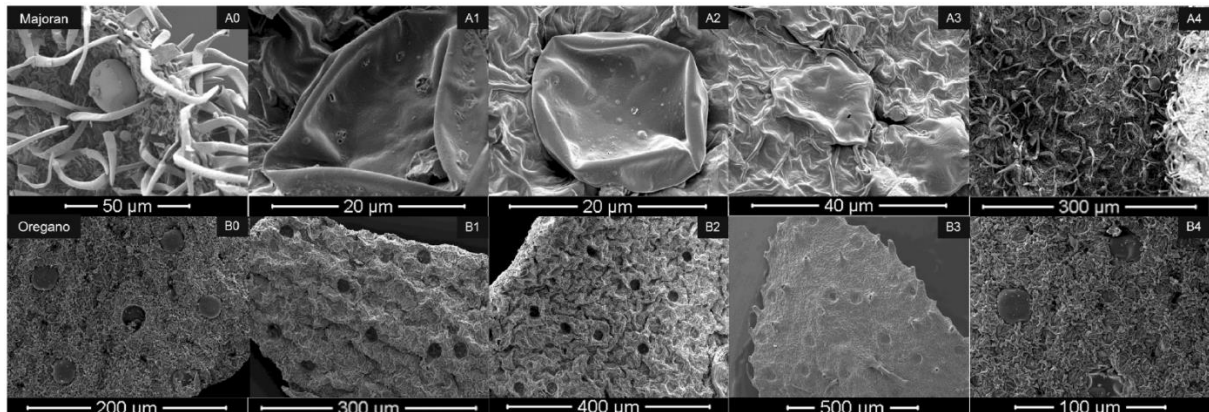


Abbildung 5: REM/TEM Aufnahmen von intakten und zerstörten Drüsenhaaren von Majoran (A) und Origanum (B) [Lange 2012].

Durch Zerkleinerung oder Trocknung des Pflanzenmaterials droht die Zerstörung dieser Speicherorgane und der Verlust der Inhaltsstoffe. Pflanzenmaterialien mit exponierten Speicherorganellen, wie sie bei vielen Blättern oder Blüten vorkommen, werden deshalb für gewöhnlich frisch und unzerkleinert prozessiert, um einen übermäßigen Verlust der ätherischen Öle zu verhindern [Chémat und Fernandez 2012, Chémat und Strube 2015].

Die Kenntnis über die Verteilung der Inhaltsstoffe, beispielsweise der ätherischen Öle in den verschiedenen Pflanzenteilen, ist wichtig für die Festlegung geeigneter Verarbeitungsschritte und die Auswahl eines optimalen Prozesses [Gudi 2015].

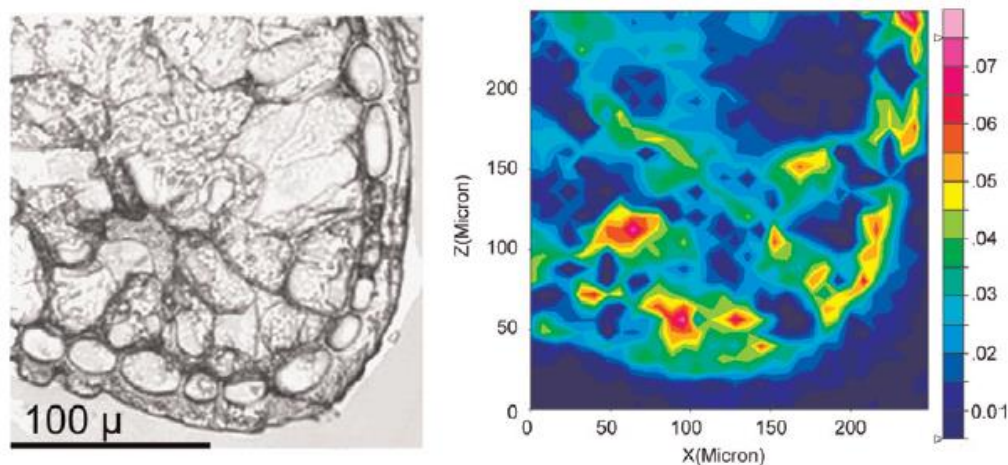


Abbildung 6: Mikroskopische Darstellung (A) und FT-IR-Mapping (B) von Eibennadeln und Lokalisierung des Inhaltsstoffes 10-DAB [Gudi 2015].

Pflanzenstrukturen, wie beispielsweise Samen oder Rinden, müssen zerkleinert werden, bevor das Öl gewonnen werden kann [Rechenberg 1910, Strehle 2006]. Die Bestimmung der Art und Verteilung der Inhaltsstoffkomponenten im Pflanzenmaterial gibt wichtige Informationen für eine effiziente Sortierung. Das spektroskopische Mapping zur Bestimmung der Verteilung der Wirkstoffe, wie in **Abbildung 6** gezeigt, ermöglicht die Selektion von besonders wirkstoffreichen Anteilen vor der Extraktion zur Erhöhung der Prozesseffizienz [Gudi 2015].

2.3 Mazeration

Die Mazeration bezeichnet die absatzweise Extraktion. Das Pflanzenmaterial wird dabei mit einer definierten Menge Lösungsmittel in Kontakt gebracht und dieses extrahiert dabei dessen Inhaltsstoffe, bis sich die Gleichgewichtskonzentration einstellt. Die Zeit, die bis zur Einstellung des Gleichgewichtes benötigt wird, ist dabei maßgeblich von der Diffusion abhängig [Bart und Pilz 2011, Both 2014].

Die Diffusion beschreibt die Bewegung der Moleküle und kann beispielweise durch einen Konzentrationsgradienten induziert werden. Die Diffusionsgeschwindigkeit wird häufig mit Hilfe des 1. Fick'schen Gesetzes in Gleichung (1) mathematisch beschrieben [Mersmann 2005]. Der Stoffstrom dn/dt ist dabei abhängig von der für den Stofftransport verfügbaren Oberfläche A , dem Diffusionskoeffizient D und verläuft entgegen der Konzentration dc/dx . Der Diffusionskoeffizient ist somit ein Maß für die Geschwindigkeit des Stofftransports.

$$\frac{dn}{dt} = - D \cdot A \cdot \frac{dc}{dx} \quad (1)$$

Der Diffusionskoeffizient als charakteristische Größe der Diffusion ist experimentell schwer zugänglich und es sind wenige Korrelationen für eine empirische Beschreibung bekannt [Goedecke 2008]. Deshalb wird der binäre Diffusionskoeffizient zur Beschreibung der Diffusion herangezogen. Dieser beschreibt die Diffusion bei unendlicher Verdünnung eines Stoffes in einem Lösungsmittel und kann über die Korrelation nach Wilke und Chang aus dem Fugazitätskoeffizient ϕ , der molaren Masse der diffundierenden Spezies M und den Gemischparametern, der absoluten Temperatur T , der Viskosität η und dem molaren Volumen V bestimmt werden [Wilke und Chang 1955].

$$D_{12} = 7,4 \cdot 10^{-8} \frac{(\varphi_2 M_2)^{0,5} T}{\eta_2 V_1^{0,6}} \quad (2)$$

Bei bekanntem binären Diffusionskoeffizienten ist der effektive Diffusionskoeffizient für die Beschreibung der Diffusion in porösen Medien einige Größenordnungen kleiner und kann mit Gleichung (3) beschrieben werden [Grathwohl 2001].

Die Konstriktivität beschreibt die Erhöhung der Viskosität durch den hohen Wandreibungseinfluss in engen Poren. Die Tortuosität beschreibt die „Gewundenheit“ der Porensysteme.

$$D_{\text{eff}} = \frac{\varepsilon \cdot \delta}{\tau} D_{12} \quad (3)$$

Die Diffusion ist durch das poröse Medium gegenüber der Diffusion im freien Medium gehemmt. Dies wird durch die Porosität ε , die Konstriktivität δ und die Tortuosität τ beschrieben. Der effektive Diffusionskoeffizient ist hierdurch um Größenordnungen kleiner als der binäre Diffusionskoeffizient [Kaßing 2012b].

In Form des 2. Fick'schen Gesetzes in Gleichung (4) kann dann mit Hilfe des effektiven Diffusionskoeffizienten die Verteilung bzw. der Transport einer Komponente innerhalb eines kugelförmigen Partikels berechnet werden [Mersmann 2005].

$$\frac{dc_p}{dt} = D_{\text{eff}} \cdot \left(\frac{\partial^2 c_p}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial c_p}{\partial r} \right) \quad (4)$$

Neben dem diffusiven Stofftransport spielt außerdem der konvektive Abtransport der an die Partikeloberflächen diffundierten Komponenten eine große Rolle.

2.3.1 Stofftransport innerhalb des Partikels

Für die Beschreibung des Stofftransports innerhalb einer festen Matrix stehen mehrere Ansätze aus verschiedenen Forschungsbereichen zur Verfügung.

- **Shrinking Core:** Das Shrinking Core Modell stammt aus der heterogenen Katalyse an festen Katalysatorpartikeln. Der Modellvorstellung nach dringt hierbei das Reaktionsmedium bzw. die Extraktionsmittelfront am äußeren Rand des Partikels ein. Der Stoffübergang findet zunächst nur in der äußeren Schale des Partikels statt und wandert dann weiter ins

Innere des Partikels. Hierbei existiert zu jedem Zeitpunkt ein Kern, der sich noch im Anfangszustand befindet [Levenspiel 1999].

- **Broken and Intact Cells:** Die zentrale Vorstellung im Broken and Intact Cells Modell ist, dass die Zielkomponente abhängig vom Speicherort unterschiedlich gut zugänglich ist. Hieraus entstehen Extraktionsverläufe die zu Beginn wenig aber im weiteren Verlauf stärker diffusionslimitiert sind. Dieser Modellansatz wird in den Bereichen der überkritischen CO₂-Extraktion und der Hydrodestillation angewendet, da ätherische Öle sowohl in leicht zugänglichen Ölhärchen oder Ölstriemen als auch im Inneren der Partikel lokalisiert sein können [Sovová 1994].
- **Porendiffusionsmodell:** Dem Porendiffusionsmodell liegt die Modellvorstellung zu Grunde, dass das Extraktionsmittel bis tief in das poröse System der Pflanzenmatrix eindringt, die Komponenten dort im Rahmen eines Gleichgewichtszustandes von der Partikeloberfläche desorbieren, in das Extraktionsmittel übergehen und anschließend durch die Poren in das umgebende Extraktionsmittel hindusdiffundieren. Dort werden Komponenten in der makroskopischen Strömung abtransportiert. Dieser Modellansatz stammt aus der Chromatographie [Kassing 2012].

Das Porendiffusionsmodell basiert auf dem 2. Fick'schen Gesetz aus Gleichung (4) und ist in Gleichung (5) angegeben. Hierbei ist q die Beladung des Partikels mit einer Komponente.

$$\frac{\partial q(z,r,t)}{\partial t} = D_{\text{eff}}(r) \cdot \left(\frac{\partial^2 c_P(z,r)}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial c_P(z,r)}{\partial r} \right) + \frac{\partial D_{\text{eff}}(r)}{\partial r} \cdot \frac{\partial c_P(z,r)}{\partial r} \quad (5)$$

Da es sich auch bei dem Porendiffusionsmodell um eine partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung handelt, werden erneut zwei Randbedingungen sowie eine Anfangsbedingung benötigt.

Unter der Annahme, dass die Zielkomponente gleichmäßig im gesamten Partikel verteilt ist, befindet sich die Beladung zum Start der Extraktion auf dem Maximalwert. Diese Anfangsbedingung wird in Gleichung (6) berücksichtigt.

$$\begin{aligned} q(z,r,t) &= q_{\text{max}}(r) & t &= 0 \\ & & 0 \leq z &\leq L \\ & & 0 \leq r &\leq R \end{aligned} \quad (6)$$

Aus der Annahme, dass die Lösungsmittelfront gleichmäßig von allen Seiten in das Partikel hineindiffundiert, und somit den Mittelpunkt des Partikels nicht

überschreitet, resultiert ein Konzentrationsprofil, in dessen Mitte der Gradient in radialer Richtung gleich null ist. Diese Bedingung ist in Gleichung (7) dargestellt.

$$\frac{\partial c_P(z,r,t)}{\partial r} = 0 \quad \begin{array}{l} t > 0 \\ 0 \leq z \leq L \\ r = 0 \end{array} \quad (7)$$

Ähnlich zum Distributed-Plug-Flow-Modell (DPF) dient als zweite Randbedingung eine Massenbilanz um den äußeren Partikelrand. Diese Randbedingung wird über Gleichung (8) dargestellt.

$$D_{\text{eff}}(r) \cdot \frac{\partial c_P(z,r,t)}{\partial r} = k_f \cdot [c_L(z,t) - c_P(z,r,t)] \quad r = R \quad (8)$$

Über diese Randbedingung wird das Porendiffusionsmodell mit dem DPF-Modell verknüpft, da die Masse der Zielkomponente, die durch Diffusion an die Partikeloberfläche transportiert wird, an die freie Fluidphase übergeben wird.

2.3.2 Gleichgewichte

Das Porendiffusionsmodell wird um eine weitere Komponente ergänzt. Dem Übergang einer Komponente aus der Pflanzenmatrix in das Extraktionsmittel liegen Gleichgewichtszustände zu Grunde. Der Modellvorstellung nach sind die zu extrahierenden Komponenten an der Pflanzenmatrix adsorbiert und stehen mit der umgebenden Flüssigkeit in einem Sorptionsgleichgewicht. Diese Sorptionsgleichgewichte werden typischerweise mit Hilfe von Sorptionsisothermen, wie sie aus der Gastheorie bekannt sind, beschrieben. Die wichtigsten Isothermen für die Beschreibung der Fest-Flüssig-Gleichgewichte in der Extraktion sind in **Abbildung 7** dargestellt.

Die einfachste Form der Gleichgewichtsbeziehung ist in **Abbildung 7 A** dargestellt. Dieser lineare Zusammenhang zwischen der Beladung des Feststoffs mit einer Komponente und ihrer Konzentration in der korrespondierenden Flüssigkeit ist als Henry-Isotherme bekannt. Die Beladung q und die Konzentration c sind hierbei durch den Henry-Koeffizienten K miteinander verknüpft. Mit dieser Gleichgewichtsbeziehung lassen sich jedoch keine Sättigungseffekte darstellen, weshalb ihre Gültigkeit in der Regel nur im Bereich unendlicher Verdünnung oder für sehr kleine Konzentrationen gegeben ist. Den nächst höheren Detaillierungsgrad liefert die Gleichgewichtsbeziehung nach Freundlich und ist in **Abbildung 7 B** dargestellt.

Durch den Exponenten ist eine Krümmung des Verlaufs darstellbar, wodurch Änderungen der Gleichgewichtsbeziehung für hohe Beladungen und hohe Konzentrationen berücksichtigt werden können. Eine Sättigung kann mit dieser Isothermenform jedoch nicht dargestellt werden.

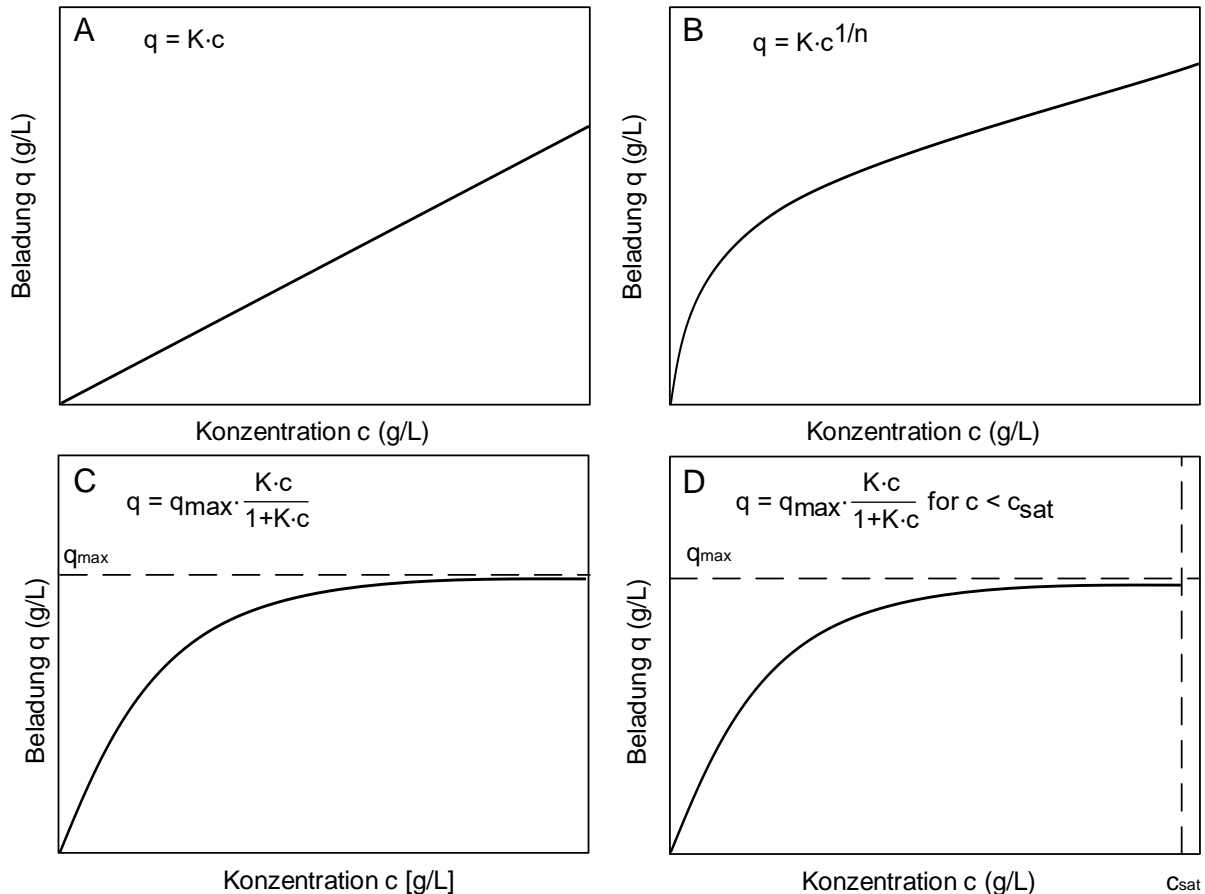


Abbildung 7: Überblick über gängige Isothermen zur Beschreibung der Gleichgewichtsbeziehung in der Extraktion (A: Henry-Isotherme, B: Freundlich-Isotherme, C: Langmuir-Isotherme, D: limitierte Beladung).

Die Langmuir-Isotherme, dargestellt in **Abbildung 7 C**, ist die gängigste Isothermenform. Hierbei wird die Maximalbeladung q_{\max} als zusätzlicher Parameter eingefügt. Dieser gibt die Sättigungsbeladung auf dem Feststoff an und repräsentiert in der Fest-Flüssig-Extraktion die gesamte Masse einer Komponente, die bezogen auf das Feststoffvolumen zur Verfügung steht. Die modifizierte Isothermenform ist in **Abbildung 7 D** dargestellt. Zusätzlich zur Maximalbeladung bietet diese Isothermenform die Möglichkeit eine Sättigungskonzentration in der flüssigen Phase abzubilden. Damit lassen sich vor allem die Gleichgewichtszusammenhänge für hohe Fest-Flüssig-Verhältnisse für verknappede Extraktionsmittelmengen darstellen.

2.4 Perkolation

Die Perkolation ist im Gegensatz zur Mazeration ein durchströmtes Verfahren und ermöglicht die vollständige Auslaugung des Pflanzenmaterials.

Üblicherweise wird für die Beschreibung der Perkolation ein Stoffaustauschmodell und das dazugehörige Gleichungssystem in verschiedene Teile gegliedert.

2.4.1 Distributed-Plug-Flow-Modell

Der apparatespezifische Teil des Systems wird durch das axiale Dispersionsmodell (engl. Distributed-Plug-Flow-Model, DPF-Modell) beschrieben. Dieses Modell ist in Gleichung (9) angegeben.

$$\frac{\partial c_L(z,t)}{\partial t} = D_{ax} \cdot \frac{\partial^2 c_L(z,t)}{\partial z^2} - \frac{u_z}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial c_L(z,t)}{\partial z} - \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \cdot k_f \cdot a_P \cdot [c_L(z,t) - c_P(r=R,z,t)] \quad (9)$$

Der erste Term beschreibt die Akkumulation der betrachteten Komponente im Extraktionsmittel. Hierbei ist c_L die Konzentration in der flüssigen Phase, t die Zeit. Die namensgebende axiale Dispersion, also die durch konvektiven und diffusiven Stofftransport verursachte Verbreiterung der Verweilzeitverteilung, wird im zweiten Term berücksichtigt. Dabei beschreibt D_{ax} den axialen Dispersionskoeffizient und z die Koordinate in Flussrichtung. Im dritten Term wird der konvektive Stofftransport durch das gepackte Strömungsrohr mit Hilfe der Leerrohrgeschwindigkeit u_z und der Porosität ε beschrieben.

Der Stoffübergang einer Komponente aus dem Extraktionsgut in das Extraktionsmittel kann mit Hilfe des vierten Terms beschrieben werden.

Dabei ist k_f der effektive Stoffübergangskoeffizient, a_P die spezifische Oberfläche des Partikels, c_P die Konzentration in der festen Phase, r die Koordinate in radialer Richtung der Partikel und R der Außenradius der Partikel.

Für niedrige D_{ax} -Werte nähert sich der Strömungszustand dem idealen Strömungsrohr an, während für hohe D_{ax} -Werte Strömungszustände bis hin zum idealen Rührkessel modelliert werden können [Levenspiel 1999]. Die axiale Dispersion wird mit Hilfe einer Korrelation über die Reynolds- und Péclet-Zahl bestimmt [Kassing 2012, Sixt 2018b].

Die Reynolds-Zahl wird mit Hilfe von Gleichung (10) beschrieben.

$$Re = \frac{u_z \cdot d_P \cdot \rho_L}{\eta \cdot \varepsilon} \quad (10)$$

Diese setzt sich zusätzlich zu bereits beschriebenen Größen aus dem mittleren Partikeldurchmesser d_P und der dynamischen Viskosität des Extraktionsmittels η zusammen.

Die Péclet-Zahl beschreibt das Verhältnis zwischen konvektivem und dispersivem Stofftransport und kann über Korrelationsgleichungen aus der Reynoldszahl ermittelt werden.

$$Pe = \frac{0,2}{\varepsilon} + \frac{0,011}{\varepsilon} \cdot (\varepsilon \cdot Re)^{0,48} \quad 10^{-3} < Re < 10^3 \quad (11)$$

Im vorliegenden Fall wird die Korrelationsgleichung von Chung und Wen in Gleichung (11) verwendet [Chung und Wen 1968].

$$D_{ax} = \frac{u_z \cdot d_P}{\varepsilon \cdot Pe} \quad (12)$$

Bei bekannter Péclet-Zahl kann der axiale Dispersionskoeffizient aus der Definition derselben in Gleichung (12) berechnet werden [Levenspiel 1999].

Ein alternatives Verfahren zur Ermittlung des axialen Dispersionskoeffizienten ist die Verwendung von Tracerexperimenten. Die Definition der Bodenstein-Zahl ist in Gleichung (13) gegeben, wobei L die Länge der durchströmten Säule ist.

$$Bo = \frac{u \cdot L}{D_{ax}} \quad (13)$$

Die mittlere Verweilzeit kann mit Gleichung (14) berechnet werden. Zusammen mit der Varianz der mittleren Verweilzeit aus Gleichung (15) kann mit Hilfe von Gleichung (16) die Bodenstein-Zahl berechnet werden [Levenspiel 1999].

$$\bar{t} = \frac{\sum t_i \cdot c_i}{\sum c_i} \quad (14)$$

$$\sigma^2 = \frac{\sum t_i^2 \cdot c_i}{\sum c_i} - \bar{t}^2 \quad (15)$$

$$\frac{\sigma^2}{\bar{t}^2} = 2 \left(\frac{D_{ax}}{u \cdot L} \right) - 2 \left(\frac{D_{ax}}{u \cdot L} \right)^2 \quad (16)$$

2.4.2 Stofftransporteffekte

Der effektive Stofftransportkoeffizient k_f kann über eine Korrelation mit Hilfe der Reynolds-, Schmidt- (17) und Sherwood-Zahl (18) berechnet werden. Über die Korrelation in Gleichung (19) kann die Sherwood-Zahl bestimmt werden, aus welcher im Anschluss der effektive Stofftransportkoeffizient ermittelt werden kann [Kaßing 2012b].

$$Sc = \frac{\eta}{\rho_L \cdot D_{12}} \quad (17)$$

$$Sh = \frac{k_f \cdot d_p}{D_{12}} \quad (18)$$

$$Sh = 2 + 1,1 \cdot Sc^{0,33} \cdot Re^{0,6} \quad (19)$$

Da es sich bei dem DPF-Modell um eine partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung handelt, werden für die örtlichen Ableitungen zwei Randbedingungen sowie für die zeitliche Ableitung eine Anfangsbedingung benötigt. Als Anfangsbedingung dient die Konzentration der Komponente im Extraktionsmittel. Für eine standardmäßige Fest-Flüssig-Extraktion ist diese gleich null.

$$c_L(z, t) = 0 \quad \begin{matrix} t = 0 \\ 0 \leq z \leq L \end{matrix} \quad (20)$$

Für die Randbedingung am Säuleneingang wird eine Danckwerts-Randbedingung verwendet. Diese stellt eine Materialbilanz im Säuleneingang dar und beschreibt die Vermischung des Fluids durch axiale Dispersion.

$$u_z \cdot c_L(z, t) = D_{ax} \cdot \left. \frac{\partial c_L(z, t)}{\partial z} \right|_{z=0} \quad \begin{matrix} t > 0 \\ z = 0 \end{matrix} \quad (21)$$

Der Rücktransport einer Komponente durch axiale Dispersion in Richtung des Säulenanfangs und die damit verbundene erhöhte Konzentration wird mit Hilfe von Gleichung (21) wiedergegeben [Ndocko Ndocko 2011].

$$\left. \frac{\partial c_L(z, t)}{\partial z} \right|_{z=L} = 0 \quad \begin{matrix} t > 0 \\ z = L \end{matrix} \quad (22)$$

Eine gängige Randbedingung für das Säulenende ist, dass sich das System zu diesem Zeitpunkt bereits in der Nähe des Gleichgewichts befindet und somit die axiale Konzentrationsänderung vernachlässigbar klein ist.

2.5 Wasser-/Dampfdestillation

Der theoretische Ansatz zur Beschreibung der Wasserdampfdestillation nicht mischbarer Fraktionen basiert auf dem Gesetz von Raoult, welches besagt:

$$p = p_1^* \cdot x_1 + p_2^* \cdot x_2 \quad (23)$$

In diesem Fall bezeichnet p_1^* und p_2^* die Sättigungsdampfdrücke der Komponenten 1 und 2, während x_1 und x_2 die entsprechenden Molenbrüche der Komponenten beschreiben. Da die Komponenten 1 und 2 ineinander nicht mischbar sind, ist der Molenbruch gleich 1. Deshalb ist es möglich, den Dampfdruck des Systems durch die Summe der Sättigungsdampfdrücke der einzelnen Komponenten zu beschreiben [Baerns 2013].

$$p = p_1^* + p_2^* \quad (24)$$

Überschreitet der Sättigungsdampfdruck des Gemisches den Atmosphärendruck beginnt der Siedevorgang, wie in **Abbildung 8** abgebildet.

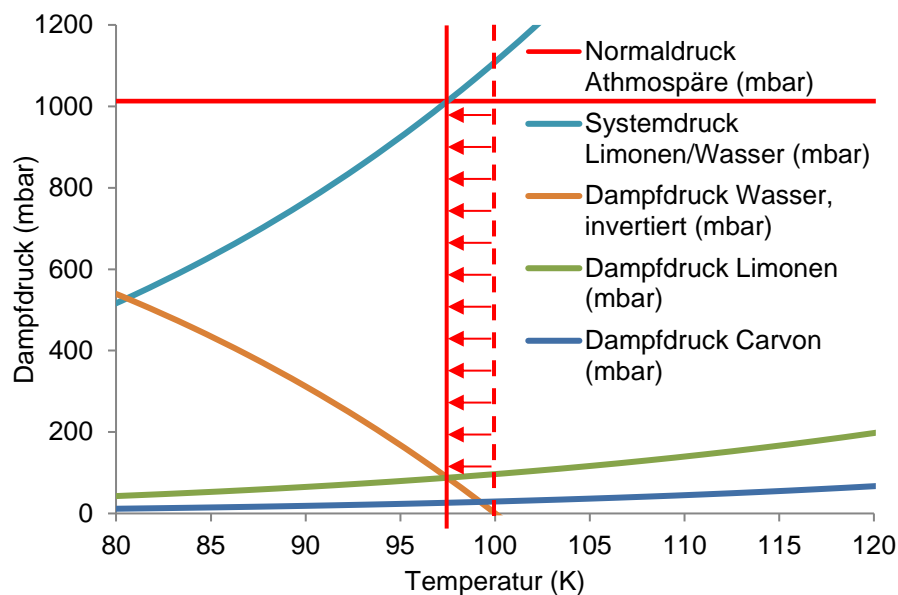


Abbildung 8: Erniedrigung des Siedepunktes für unmischbare Flüssigkeiten am Beispiel von Limonen und Wasser.

Da sich die Sättigungsdampfdrücke addieren, siedet eine Mischung aus ätherischem Öl und Wasser früher als die jeweiligen Einzelkomponenten. Die Gasphase besitzt die Zusammensetzung des azeotropen Punktes der

Komponenten und entspricht dem Verhältnis der Partialdrücke [Badger und McCabe 1932, Sattler 1988].

Während der traditionellen Wasserdestillation wird das Pflanzenmaterial in Wasser eingetaucht. In der Folge kommt es zu einem Anschwellen der Partikel. Diese Effekte erhöhen die Durchgängigkeit der Zellwände und ermöglichen einen verbesserten diffusiven Massentransfer [Tuley de Silva 1995].

Die Wasserdestillation ist im Vergleich zu Wasserdampf und reiner Dampfdestillation die zeit- und platzaufwendigste Herstellungsmethode von ätherischen Ölen. Durch den direkten Kontakt des Pflanzenmaterials zu den beheizten Flächen der Destille besteht zudem die Gefahr der thermischen Zersetzung der Inhaltsstoffe und die Verunreinigung des gewonnenen Öls mit übelriechenden Zersetzungsprodukten [Chémat und Fernandez 2012].

Eine Alternative zur Wasserdestillation ist die Wasserdampfdestillation. Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine räumliche Trennung des Pflanzenmaterials und des siedenden Wassers aus, zum Beispiel durch einen dampfdurchlässigen Siebboden. Durch die Trennung von Dampferzeugung und Pflanzenmaterial kann die thermische Zersetzung von Pflanzeninhaltsstoffen verhindert werden [Rechenberg 1910].

2.6 Präzipitation

Bei der Präzipitation handelt es sich ebenfalls um ein thermisches Trennverfahren mit Phasenbildung. Im Vergleich zur Kristallisation wird hier die Lösung jedoch mit einem Hilfsstoff versetzt. Dabei gibt es verschiedene Wirkungsweisen, die eine Fällung der Zielkomponente hervorrufen. So können beispielsweise starke Elektrolyte durch Nichteinktrolyte verdrängt werden. Bei dem Aussalzen werden schwache Elektrolyte durch starke Elektrolyte aus wässrigen Lösungen verdrängt. Das Präzipitat fällt im Vergleich zum Kristallisat als amorpher Feststoff, nicht als kristalliner Feststoff an [Sattler 2012].

In der Bioprozesstechnik wird die Präzipitation zur Abtrennung von Proteinen aus Lösungen verwendet. Hier wird die Fällung durch drei unterschiedliche Mechanismen herbeigeführt [Chmiel 2011].

1. Fällung durch Änderung der Solventeigenschaften (Zugabe von organischen Lösemitteln oder durch Salze)
2. Änderung der Proteineigenschaften
3. Fällung durch einen Liganden

Bei einer Fällung durch Lösemittelzugabe kann das Präzipitat nach Abtrennen des Fällungsmittels in dem ursprünglichen Lösemittel wieder gelöst werden. Es findet bei der Präzipitation nach dem ersten Mechanismus keine bleibende Änderung der Moleküleigenschaften statt [Banerjee 2012].

Die Fällung durch Zugabe von Salzen hängt generell von den verwendeten Salzionen ab [Hofmeister 1988]. Dabei besitzen die Anionen einen stärkeren Effekt auf die Fällung als die Kationen. Anionen werden aus diesem Grund in verschiedene Klassen eingeteilt. Die Hofmeister-Reihe teilt Anionen in chaotrope und kosmotrope Ionen ein. Diese Reihe ist in **Abbildung 9** dargestellt. Cl⁻ und die Anionen auf der linken Seite zeigen kosmotrope Effekte, während die Ionen auf der rechten Seite chaotrope Effekte zeigen [Zhang und Cremer 2006].

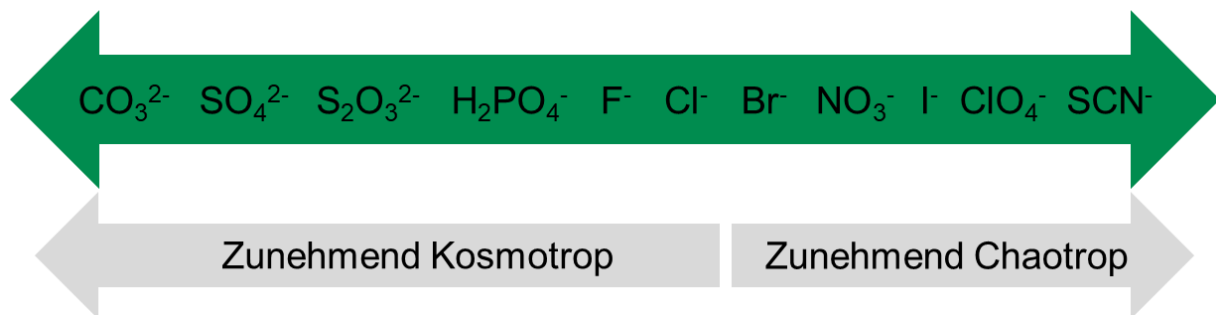


Abbildung 9: Hofmeister-Reihe für ausgewählte Anionen (eigene Darstellung nach [Hofmeister 1988]).

Chaotrope oder kosmotrope Effekte ergeben sich aus der Interaktion der Ionen und der Netzwerkstruktur der Wassermoleküle. Als chaotrop werden die Effekte bezeichnet, die eine destabilisierende Wirkung auf das System der Wasserstoffbrücken in Wasser haben. Diese Wirkung führt dazu, dass unpolare Moleküle eher in der Lösung stabilisiert werden. Allerdings stören die chaotropen Eigenschaften des Fällungsmittels die Sekundär- und Tertiärstruktur von Proteinen und wirken entsprechend denaturierend. Dahingegen zeichnen sich kosmotrope Effekte durch eine löslichkeitsstabilisierende Wirkung von polaren Verbindungen aus. Diese Wirkungen zeigen jedoch keinen Effekt auf das Strömungsverhalten von „bulk“-Wasser [Zhang und Cremer 2006].

2.7 Zulassung von pharmazeutischen Produkten

Die Qualität von Arzneimitteln ist eine elementare Grundlage des modernen Gesundheitssystems und wird deshalb von unabhängigen Behörden zugelassen und überwacht.

Arzneimittel dienen dem Schutz und der Verbesserung des menschlichen und tierischen Lebens. Dieses Ziel setzt sich auch die EU Kommission in Artikel 2 der Richtlinie zur Reglementierung von Arzneimitteln für die Humanmedizin [Directive 2001/83/EC]. Diese Richtlinie legt Standards im Umgang mit Arzneimitteln fest und soll Missbrauch oder Fahrlässigkeit in Entwicklung, Herstellung und Vertrieb von Arzneimitteln verhindern. Gleichzeitig sollen Entwicklung und Vertrieb nicht durch die Regulationen eingeschränkt werden, um den nötigen Fortschritt medizinischer Produkte nicht zu gefährden [Directive 2001/83/EC].

2.7.1 Besonderheiten bei der Zulassung von Phytopharmaka

Die Zulassung von Phytopharmaka ist global nicht einheitlich geregelt. Die Rahmenbedingungen für die Zulassung von Phytopharmaka in Europa ist in Artikel 16a der Verordnung 2001/83/EC festgelegt. Entsprechend dieser Verordnung müssen Produkte, für die eine verkürzte Zulassung geltend gemacht werden soll, Voraussetzungen erfüllen [Directive 2001/83/EC].

Um als traditionelles Pflanzenmedikament zu gelten, muss das Produkt:

- passende Indikationen besitzen, die eine Benutzung ohne medizinische Überwachung rechtfertigten,
- in Stärke und Dosis genau festgelegt sein,
- oral, äußerlich oder per Inhalation angewendet werden,
- insgesamt muss die Anwendung seit 30 Jahren bekannt sein und seit mindestens 15 Jahren im Zulassungsgebiet angewendet werden und
- auf Basis von ausreichend Daten, eine plausible Wirksamkeit und keine Schädlichkeit besitzen.

Da Phytopharmaka eine große Akzeptanz in der Bevölkerung finden und ihre Anwendung weit verbreitet ist, soll diese Regelung den Zugang zu sicheren, traditionellen Medikamenten ermöglichen [BPI 2016]. Dabei ist die regulatorische Lage weltweit unterschiedlich. Der Produktionsstandard der

guten Herstellungspraxis für Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel ist dabei ähnlich dem anderer Pharmazeutika [Kroes 2014, Sikora 2015].

Wie in **Abbildung 10** dargestellt, ist die Wirkung von 12 % der 1000 betrachteten Pflanzen nicht ausreichend systematisch untersucht und lediglich die Wirkung von 15 % durch klinische Studien belegt. Die Betrachtung von Pflanzen mit entzündungshemmender Wirkung zeigt, dass der Nachweis einer Wirksamkeit in in-vivo oder in-vitro Studien nicht zwangsläufig die Wirksamkeit in menschlichen Patienten belegt [Cravotto 2010]. Ohne zuverlässige klinische Studien ist es möglich, dass Produkte mit mangelnder oder unbelegter Wirksamkeit in den Handel gelangen [Carmona und Soares Pereira 2013].

Die Komplexität der pflanzlichen Inhaltsstoffe ist dabei die größte Herausforderung für die Darstellung der Qualität.

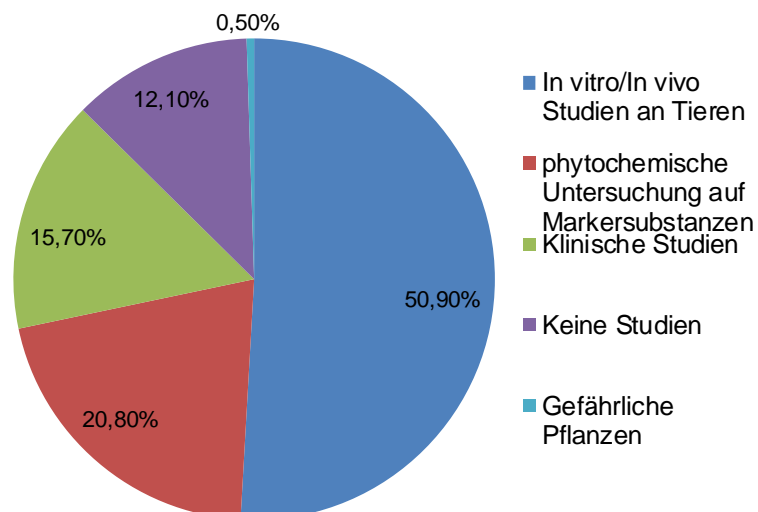


Abbildung 10: Wissen bezüglich kommerzieller Pflanzen [Cravotto 2010].

Durch die inkonsistente regulatorische Lage und die Lücken in der Erforschung von Phytopharmaka kann das gesamte Potential vieler Stoffe nicht genutzt werden. Die mangelnde Definition von Qualitätskriterien über den Herstellungsprozess ist zudem ein Risiko für die Reproduzierbarkeit von klinischen Studien [Cravotto 2010].

Weiterhin arbeiten Industrie- und Behördenvertreter im Rahmen der International Conference on Harmonization (ICH) an der Vereinheitlichung von Forschungsstandards und Entwicklungsmethoden für Produktionsprozesse. Ziel ist die Verbesserung von bestehenden Entwicklungsverfahren im Hinblick auf eine möglichst unkomplizierte Zulassung und eine Verbesserung der

internationalen Zusammenarbeit der nationalen Behörden. Im Rahmen dieser Arbeit ist der Begriff der „Quality by Design“ (QbD) entstanden [CHMP und ICH, EMA und FDA 2011]. Pharmazeutische Prozessentwicklung soll nach einem methodischen Ansatz durchgeführt werden, dessen Fokus auf der Charakterisierung des Einflusses von Risikofaktoren auf festgelegte Qualitätskriterien liegt.

2.8 Quality by Design (QbD)

Das Ziel des Prinzips „Quality by Design“ ist in der Guideline [ICH EWG 2009] des internationalen Konzils für Harmonisierung beschrieben. Elementarer Bestandteile des methodischen Ansatzes ist die umfangreiche Risikobewertung und die Ausarbeitung einer Kontrollstrategie (vgl. ICH-Guideline, [FDA 2006, ICH EWG 2009]).

2.8.1 Pharmazeutische Prozessentwicklung

Die Pharmazeutische Prozessentwicklung ist ein elementarer Bestandteil der Entwicklung von Arzneimitteln. Die Dokumentation ist zwischen den internationalen Partnern EU, USA und Japan harmonisiert, um die Redundanz bei internationalen Zulassungsvorgängen zu minimieren [CDER 2001].

Eine Übersicht über die Bestandteile eines Zulassungsantrages entsprechend des Common technical documents (CTD) zeigt **Abbildung 11**.

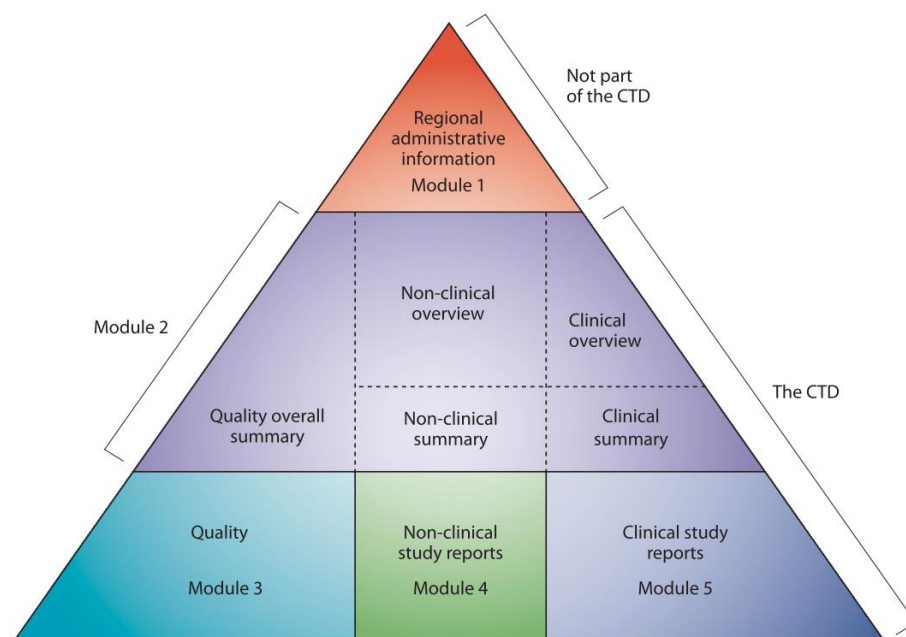


Abbildung 11: Common technical document (CTD).

Die Entwicklung, Charakterisierung und Validierung des pharmazeutischen Herstellprozesses ist Teil von Modul 3. Die Entwicklung eines Herstellprozesses ist eng mit den klinischen Studien (Modul 5) und den allgemeinen Studien bezüglich Toxikologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in Modul 4 verbunden [CHMP und ICH, ICH 2017].

2.8.1 Definition der Zielgrößen

Die Verknüpfung von klinischen Studien und den zu beurteilenden Prozessparametern der Prozessentwicklung erfolgt durch die Definition eines Qualitätsprofils (Quality Target Product Profil, QTPP). Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt die Entwicklung eines übersichtlichen und aussagekräftigen QTPPs für eine zielgerichtete und lösungsorientierte Kommunikation zwischen Antragsteller und Behörde [FDA 2007].

Die Sakura Studie, die im Auftrag des japanischen Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt durchgeführt wurde, zeigt ein Beispiel für ein QTPP (vgl. **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Auszug aus dem QTPP der Sakura Tablette [MHLW 2009].

Kategorie	Qualitätsparameter
Darreichungsform und Dosierung	Sofortige Freigabe, Tablette zur oralen Einnahme, enthält 30 mg wirksamen Inhaltsstoff
Sicherung von Sicherheit und Wirkung während der Haltbarkeit	Analyse, Einheitlichkeit einer Dosiereinheit, Auflösung
Erscheinungsbild	Gesamtgewicht der Tablette 100 mg mit 30 mg an aktivem Wirkstoff und 6 mm Durchmesser Filmtablette mit geeigneter Größe für gute Akzeptanz und Compliance bei Patienten

Case-Studies zu verschiedenen biotechnologisch hergestellten Produkten, beispielsweise Vakzinen oder Antikörpern, liefern weitere Beispiele für QTPPs [CMC-BWG 2009, CMC-VWG 2012].

Das QTPP ist der Ausgangspunkt für die Ableitung der kritischen Qualitätsattribute des Produktes sowie die anschließende Risikobeurteilung der Prozessparameter mit kritischem Einfluss auf die Qualität.

Die Definition der Qualität ist ein wichtiger Forschungsschwerpunkt für phytopharmazeutische Produkte. Die Definition der untersuchten Produkte

erfolgt häufig anhand der enthaltenen Menge an Trockenextrakt bestimmter Pflanzen. Das Präparat Sinupret® der Firma Bionorica SE beispielsweise besteht aus einer definierten Menge Trockenextrakt des gelben Enzians (*Gentianae radix*), Blüten der Schlüsselblume (*Primulae flos*), Kraut des Sauerampfers (*Rumicis herba*), Holunderblüten (*Sambuci flos*) und Kraut des echten Eisenkrauts (*Verbenae herba*), im Verhältnis 1:3:3:3:3 [Bionorica SE 2018]. Die Definition der Qualität ist damit direkt auf die Qualität der eingesetzten Pflanzen zurückzuführen und wird mit Hilfe von identitätsbestimmenden Methoden, wie genetischen, analytischen oder chemometrischen Fingerprints gesichert [Khan und Smillie 2012].

Eine detaillierte Beschreibung der Qualität des Endproduktes kann entwickelt werden, wenn die aktiven Inhaltsstoffe der Extrakte definiert sind. Die Inhaltsstoffe in den Extrakten des Schlafmohn enthalten Alkaloide, wie Thebain, und Codein [Frick 2005]. Die Qualitätskriterien der Reinheit können anschließend mit Hilfe von chemischen Analysen, wie Schmelzpunkt oder Brechung ermittelt werden [Ramanaathan und Chandra 1980].

Die Verbindung von therapeutischer Wirksamkeit mit einzelnen chemischen Strukturelementen erlaubt ein sehr hohes Maß an Qualitätskontrolle. Der Einsatz von Kernspinresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) ermöglicht die Bestimmung einzelner wirksamkeitsbestimmender Gruppen, beispielsweise Acetyl- oder Carboxylgruppen [EMA 2017].

Das Ziel des QbD-Ansatzes ist die Entwicklung einer Kontrollstrategie der Einflussgrößen auf die definierten Qualitätsparameter.

2.9 Risikoidentifizierung

Eine Risikoidentifizierung ist der erste Schritt zur Entwicklung einer Risikokontrollstrategie. Alle Einflüsse auf die Produktqualität müssen als Risiko erfasst und entsprechend der Schwere des Einflusses bewertet werden.

2.9.1 Cause and Effect Diagram (Ishikawa Diagram)

Ein vollständiger Überblick über alle zutreffenden Risiken kann aus der Zusammenstellung der kritischen Qualitätsattribute (CQA) gewonnen werden. Eine etablierte Methode zur Darstellung und Identifikation von Risikofaktoren ist das Ishikawa-Diagramm [Ishikawa 1990]. Diese Darstellungsform findet unter anderem im Six-Sigma-System Anwendung [Toutenburg und Knöfel 2008].

Produktattribute werden dabei in unterschiedliche Kategorien eingeteilt, beispielsweise Umwelt, Personal, Management, Prozess, Material und Maschinen. Bei komplexen Prozessen mit mehr als einem Schritt kann es sinnvoll sein, eine Risikoidentifikation nach **Abbildung 12** für jeden Teilprozess zu entwickeln.

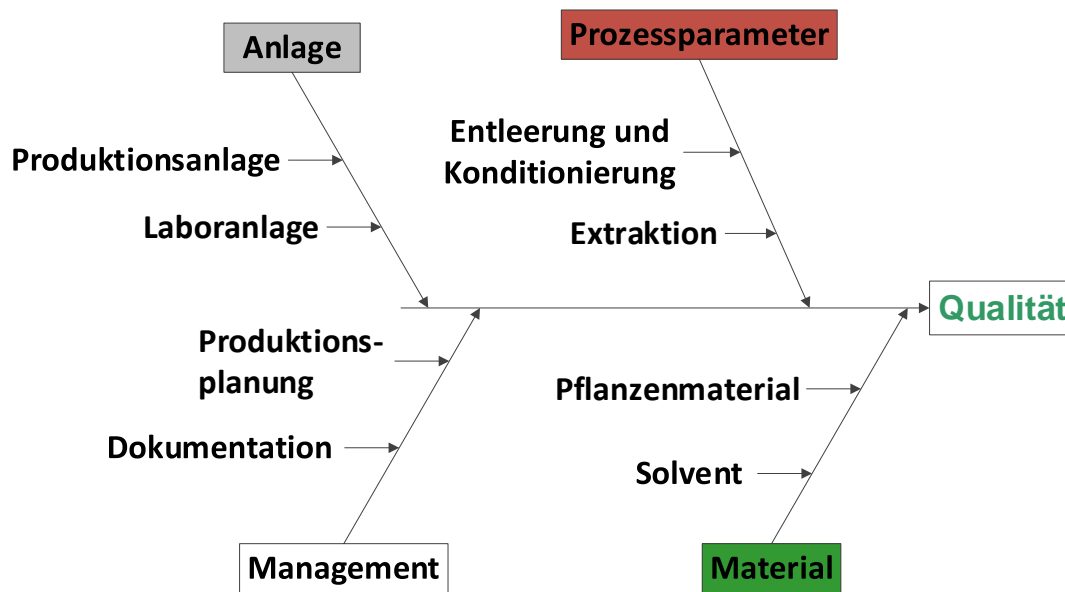


Abbildung 12: Typische Kategorisierung von Risiken im Ishikawa-Diagramm.

CQAs werden im Normalfall von mehr als einem Prozessparameter beeinflusst. Die Verknüpfung von CQA und Prozessparametern ist ein wichtiger Schritt der pharmazeutischen Prozessentwicklung, um eine auf Fakten basierende Risikobeurteilung zu erhalten. Die Darstellung von Risiken in Form eines Diagrammes nach Ishikawa eignet sich besonders für eine erste und umfassende Risikoerfassung.

2.10 Risikobewertung

Eine reine Identifikation von möglichen Risiken ist für die Entwicklung einer Kontrollstrategie nicht ausreichend, da der Aufwand der Risikokontrolle an den Einfluss auf die Qualität angepasst sein muss. Eine vollständige Kontrolle aller auftretenden Risiken ist im Normalfall nicht mit vertretbarem Aufwand möglich. Aufbauend auf der Identifikation der vorhandenen Risiken, muss eine transparente Gewichtung derselben erfolgen.

2.10.1 Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)

Eine Möglichkeit der quantifizierten Risikobeurteilung ist die Failure Mode and Effects Analysis (FMEA). Dieses Verfahren zur Beschreibung der Auswirkung von Risiken ist in der Industrie weit verbreitet und durch Normen und Richtlinien beschrieben (vgl. [DKE 2015] und [Kokosz und Engle 2016]). In der QbD-basierten Prozessentwicklung hat sich die FMEA zu einer Standardmethode zur Beschreibung der Risikoeinstufung entwickelt [Abu-Absi 2010, CMC-BWG 2009, CMC-VWG 2012, Jiang 2010]. Während ein Ishikawa-Diagramm die möglichen Ursachen für Schwankungen der Qualitätsparameter darstellt, beschreibt eine FMEA zusätzlich die Wirkungsweise der Varianzen auf die Qualität und bietet die Möglichkeit einer quantitativen Bewertung.

Die Bewertung von Risiken muss auf der Basis von fundierten Daten erfolgen. Die einfachste Möglichkeit ist dabei die experimentelle Charakterisierung der Wechselwirkung von Qualität und Prozessparametern.

2.10.2 Formen der Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung (eng. Design of Experiments, DoE) dient als Methode zur effizienten Planung und Auswertung von Versuchsreihen [Scheffler 1986]. Im Rahmen von DoE kann ein Versuchsraum mittels Regressionsfunktionen (25) beschrieben werden und so globale Maxima oder Minima einer Zielgröße berechnet werden. Die Regressionsfunktion in einem Versuchsraum ergibt sich aus der Anzahl n der Einflussgrößen zu Formel (25) [Siebertz 2017]:

$$y = b_0 + \sum_{i=1}^n b_i x_i + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n b_{ij} x_i x_j + \varepsilon \quad \text{dabei gilt: } b_{ij} = b_{ji} \quad (25)$$

Als Regression in der statistischen Versuchsplanung kann im einfachsten Fall eine lineare Regression verwendet werden, wodurch die Anzahl an benötigten Versuchen zur Beschreibung eines Versuchsraums minimiert wird.

Die einfachste Form der Versuchsplanung besteht aus zwei Faktoren mit jeweils zwei Stufen. Die experimentelle Durchführung umfasst dabei alle möglichen Kombinationen dieser Faktoren, um die Wechselwirkungen mit den Antwortvariablen zu charakterisieren. Diese Form der Versuchsplanung ist allerdings nur für detaillierte Untersuchungen von wenigen Faktoren

zweckmäßig [Minitab Inc. 2017]. Um zu beurteilen, ob die errechnete Wirkung einer Einflussgröße, oder einer 2-fach Wechselwirkung auf die Zielgröße signifikant, ist muss der Vertrauensbereich der Effekte errechnet werden [Rasch 2011].

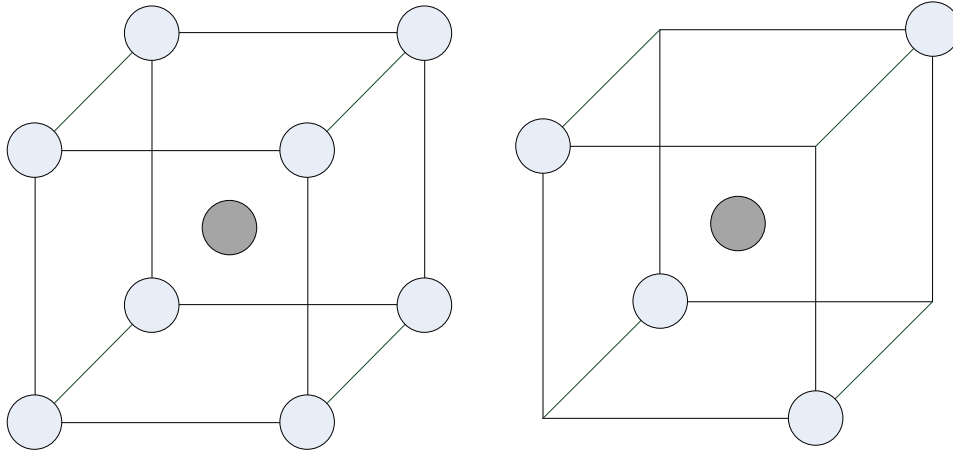


Abbildung 13: Schematische Darstellung von voll- und teilfaktoriellen Versuchsplänen.

Durch die Auswahl bestimmter Parameterkombinationen können teilfaktorielle Versuchspläne erstellt werden, die lediglich die Hälfte der Versuche eines vollfaktoriellen Planes benötigt, wie in der folgenden **Abbildung 13** dargestellt. Ein teilfaktorieller Versuchsplan ist ausreichend für die Darstellung von Hauptwechselwirkungen. Teilfaktorielle Versuchspläne sind besonders zur Identifikation signifikanter Parameter geeignet. Das Screening einer großen Anzahl von Parametern wird dabei durch die Reduktion der benötigten Versuche möglich.

Durch das Hinzufügen eines zentralen Punktes im Mittelwert des untersuchten Parameterraumes können zusätzliche Informationen bezüglich der Art vorhandener Zusammenhänge identifiziert werden. Auf diese Weise können nicht lineare Zusammenhänge von Parametern gefunden werden. Der sogenannte Centerpoint wird zudem häufig in mehrfacher Wiederholung durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Versuche zu überprüfen [Huang 2009, Minitab Inc. 2017].

Die genauere Abbildung von Parameterräumen durch statistische Modelle ermöglicht sogenannte Wirkungsflächenversuchspläne. Diese stellen eine Erweiterung der klassischen faktoriellen Versuchspläne durch zusätzliche Versuchspunkte, wie in **Abbildung 14** für eine Kombination an Parameter gezeigt, dar.

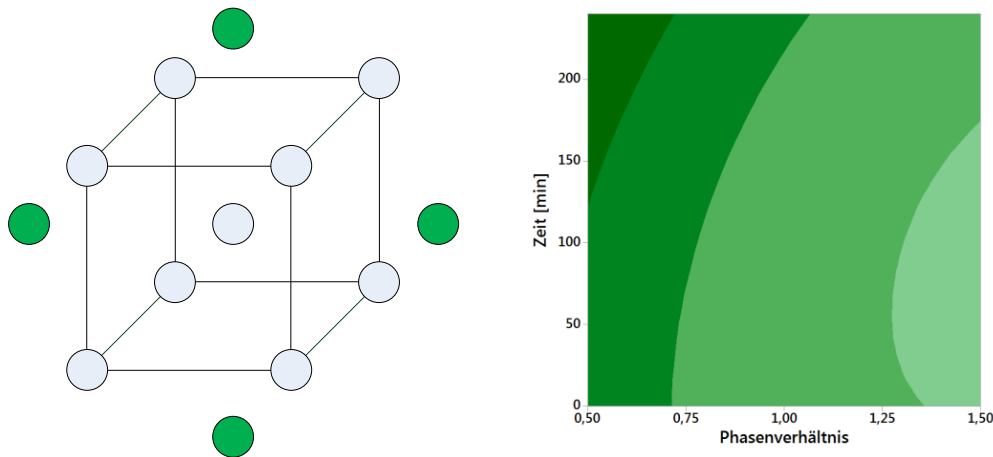


Abbildung 14: Darstellung eines Wirkflächenversuchsplan und Darstellung der Parameterwechselwirkung und Form eines Konturdiagramms.

Zusätzlich zur Erhöhung des Erkenntnisgewinns ist eine verbesserte, aussagekräftige Modellierung und Darstellung der Versuchsergebnisse in der Form von Kontur- oder Wirkflächendiagrammen möglich [ICH EWG 2009].

2.11 Risikokontrolle

Im Anschluss an die Identifikation der relevanten Prozessrisiken folgt die Entwicklung einer Kontrollstrategie. In diese Strategie werden alle identifizierten Risiken aufgenommen.

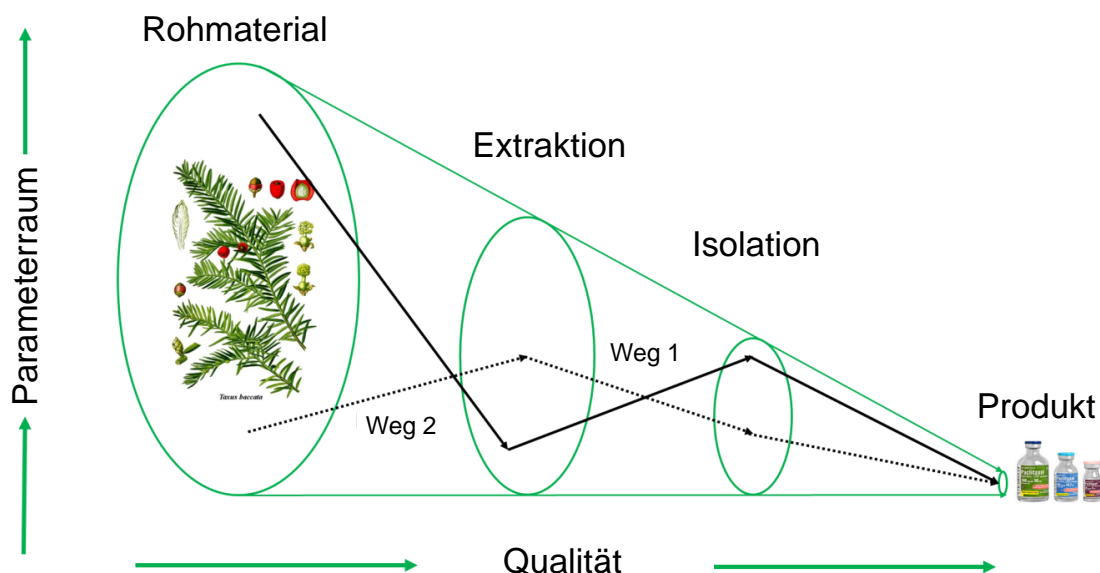


Abbildung 15: Darstellung der Spezifikationsgrenzen eines Design-Spaces.

Ziel ist es, das Gesamtrisiko des Prozesses so niedrig wie möglich zu halten und eine Kontrollmöglichkeit für alle Prozessschritte zu erhalten, die mit einem Restrisiko behaftet sind.

Das Konzept des Design-Spaces bildet ein Kernstück des QbD-Ansatzes. Die Entwicklung von Prozessen im stark regulierten Umfeld der pharmazeutischen Industrie war auf die Vermeidung von Verzögerungen und Risiken im Zulassungsprozess ausgelegt. Im Gegensatz zu herkömmlichen Herstellungsprozessen, die auf weitestgehend fixe Betriebsparameter ausgelegt sind, ermöglicht ein Prozess auf Basis eines Design-Spaces ein höheres Maß an Flexibilität. Wird der Design-Space von den zuständigen Behörden für die Risikokontrolle zugelassen, muss die Änderungen von Prozessparametern innerhalb des Design-Spaces nicht neu geprüft werden [ICH EWG 2009].

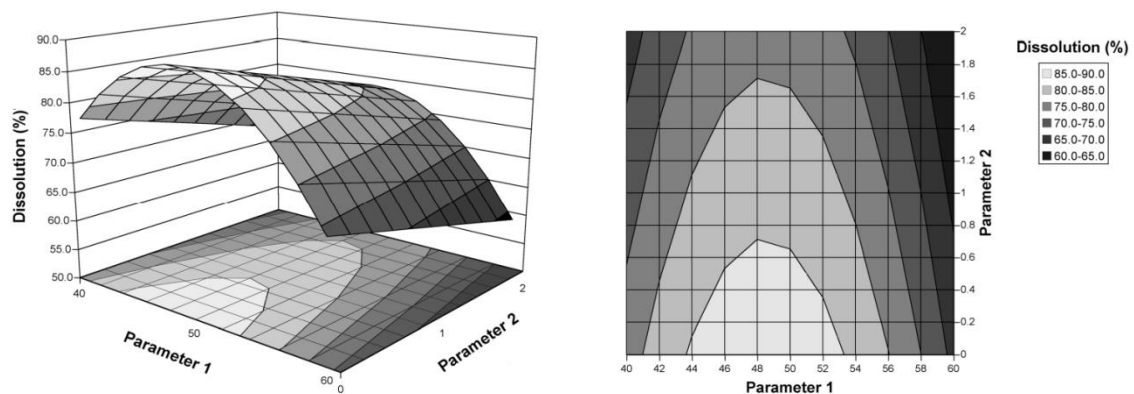


Abbildung 16: Exemplarischer Design Space nach [ICH EWG 2009].

Ein Design-Space entsteht durch die Kombination verschiedener, variabler Prozessparameter. Der in **Abbildung 15** gezeigte schematische Prozess, dessen Parameter sich innerhalb des Design-Spaces befinden, erzeugt immer die gewünschte Qualität des Produktes. Die Kenntnis der Wechselwirkungen zwischen Prozessparametern und Qualitätsattributen, wie sie in **Abbildung 16** dargestellt sind, ermöglicht die aktive Kontrolle der Qualität im Laufe des Prozesses.

Um einen Design-Space zu entwickeln und etablieren zu können, ist ein umfassendes Verständnis des Gesamtprozesses nötig, welches auf unterschiedliche Weisen erzeugt werden kann. Neben der klassischen Erzeugung von experimentellen Daten bietet besonders die Entwicklung und Validierung von prädiktiven Simulationen die Möglichkeit, Zusammenhänge zwischen identifizierten Risiken zu verstehen und Einflüsse auf die Produktqualität zu charakterisieren.

2.12 Lebenszyklus-Analyse

Alle verfahrenstechnischen Prozesse erfordern die Nutzung von Ressourcen und Energie für die Gewinnung von Rohstoffen, Materialtransport oder Stoffumwandlungsprozessen. Ziel ist es, Energie- und Materialverbrauch zur Herstellung von Produkten zu reduzieren, beziehungsweise ungenutztes Einsparpotential transparent darzulegen [Braunschweig und Müller-Wenk 1993].

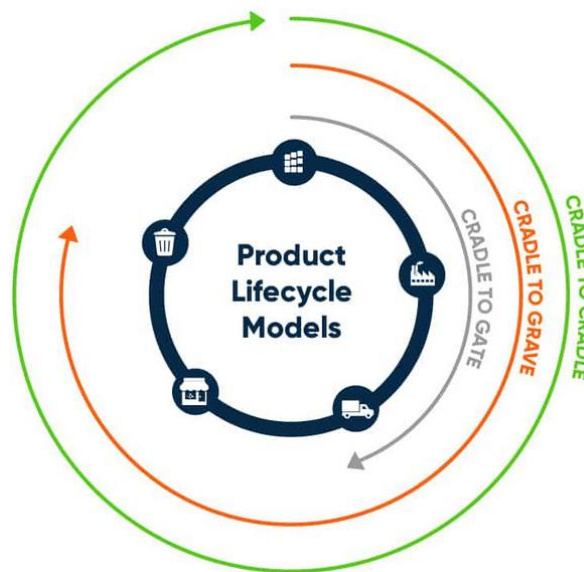


Abbildung 17: Produkt Lebenszyklus Modelle [Ecochain 2019].

Im Speziellen werden Umweltaspekte und potentielle Umweltwirkungen im Verlauf des Lebenszyklus eines Produktes untersucht. Ein solcher Lebenszyklus kann, je nach Definition, verschiedene Elemente beinhalten, wie in **Abbildung 17** dargestellt. Beginnend bei den Rohstoffen und der Weiterverarbeitung dieser im Prozess, über den Transport und dem Nutzen, bis hin zum verbrauchten Produkt, welches idealerweise Wiederverwendung findet und in die Produktgewinnung eingegliedert wird [Ecochain 2019].

Die Bilanzgrenzen einer Ökobilanz können unterschiedlich festgelegt werden. Die sogenannte Cradle-To-Gate Analyse umfasst die ökologische Betrachtung des Ausgangsmaterials über die Produktion bis zum Verlassen des Produktionsstandortes. Diese Form der Analyse schließt den Verbrauch und den Aufwand der Wiederverwertung aus.

Eine Cradle-to-Grave Analyse bezieht zusätzlich den Nutzen und die Entsorgung des Produktes mit ein, klammert allerdings das Recycling des

Produktes aus. Eine vollständige Analyse des Nutzungskreislaufes findet in einer Cradle-to-Cradle Analyse statt. Die klare Einordnung des Umfangs der durchgeführten Analyse ist notwendig, um den Vergleich von verschiedenen Analysen zu ermöglichen.

Den methodischen Kern einer Ökobilanz-Studie bilden vier Phasen:

- a) die Phase der Festlegung von Ziel und Unternehmensrahmen;
- b) die Sachbilanz-Phase;
- c) die Phase der Wirkungsabschätzung und
- d) die Phase der Auswertung.

Weitere Aspekte einer standardisierten Ökobilanz-Studie sind in DIN EN ISO 14040/44 detailliert beschrieben [Umweltbundesamt 2018].

Als Wirkungskategorie in der Klimadiskussion ist der anthropogene Treibhauseffekt bekannt. In Ökobilanzen wird als eine Form der Wirkabschätzung das Treibhauspotential in Kohlenstoffdioxid-Äquivalenten eines Prozesses angegeben.

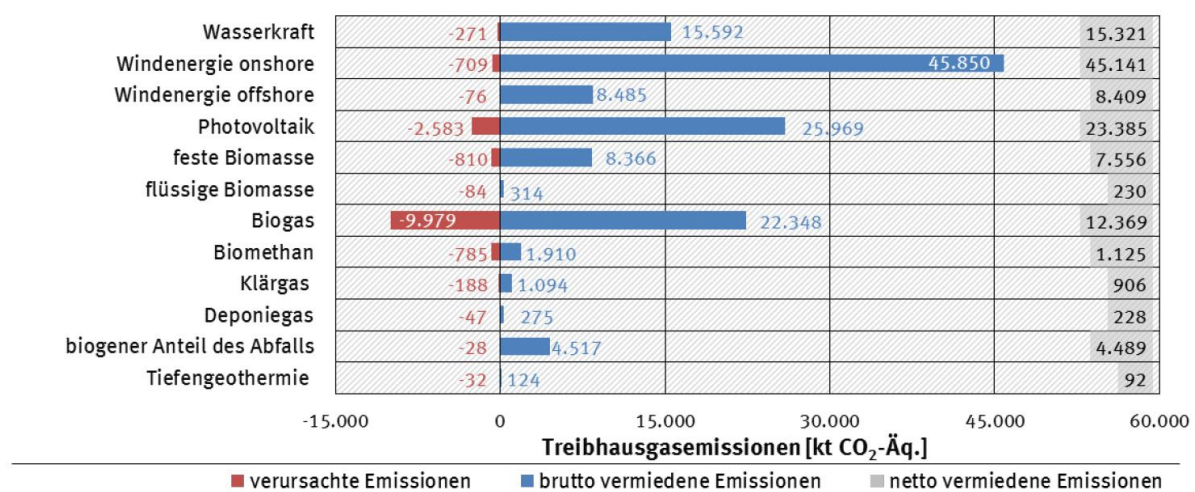


Abbildung 18: Emissionsbilanz von erneuerbaren Energieträgern aus [Memmler 2017].

Dieses Äquivalent gibt diejenige Masse Kohlenstoffdioxid an, die einen vergleichbaren Effekt wie die Emission von 1 kg eines anderen Treibhausgases hat. Beispielsweise entspricht der treibhauswirksame Effekt von 1 kg Methan einer Masse von 25 kg Kohlenstoffdioxid [Klöpffer und Wagner 2010]. Zusätzlich ist eine übliche Variante, den Stromverbrauches über die erzeugte Menge Kohlenstoffdioxid zu definieren, die für die Bereitstellung des Stromes

benötigt wird. Die benötigte Menge an Kohlenstoffdioxid-Äquivalenten, die für die Bereitstellung von Energie benötigt wird, ist abhängig von der eingesetzten Technologie und den genutzten Energieträgern.

Die Entwicklung der letzten Jahre hat zu einer starken Zunahme von Strom aus erneuerbaren Quellen geführt und so im Vergleich zu Verfahren auf Basis von Kohle, Gas oder Öl eine Vermeidung von Kohlenstoffdioxid-Äquivalenten ermöglicht (vgl. **Abbildung 18**). Die Produktionstechnik für Strom ist stark von den regional verfügbaren Ressourcen, der wirtschaftlichen Entwicklung und den politischen Prioritäten abhängig und muss deshalb für die jeweilige Region berücksichtigt werden [Icha 2019].

3. Material und Methoden

3.1 Automatisierte Mehrsäulenextraktionsanlage

Alle Extraktionen im Labormaßstab werden in den Labors des Instituts für Trenn- und Verfahrenstechnik der TU Clausthal in einem speziell angefertigten 4-Säulen-Extraktor mit Datenerfassung und Prozesssteuerung unter Verwendung einer Siemens S7 SPS durchgeführt, die schematisch in **Abbildung 19** gezeigt ist. Das Lösungsmittel wird von einer ISMATEC IPC mikroprozessorgesteuerten Dosierpumpe mit Planetenantrieb gepumpt. Massenfluss und Lösungsmitteldichte werden mit einem Bronkhorst M15 Massendurchflussmesser überwacht. Drucksensoren von Wika überwachen den Lösungsmitteldruck vor und nach der Säule.

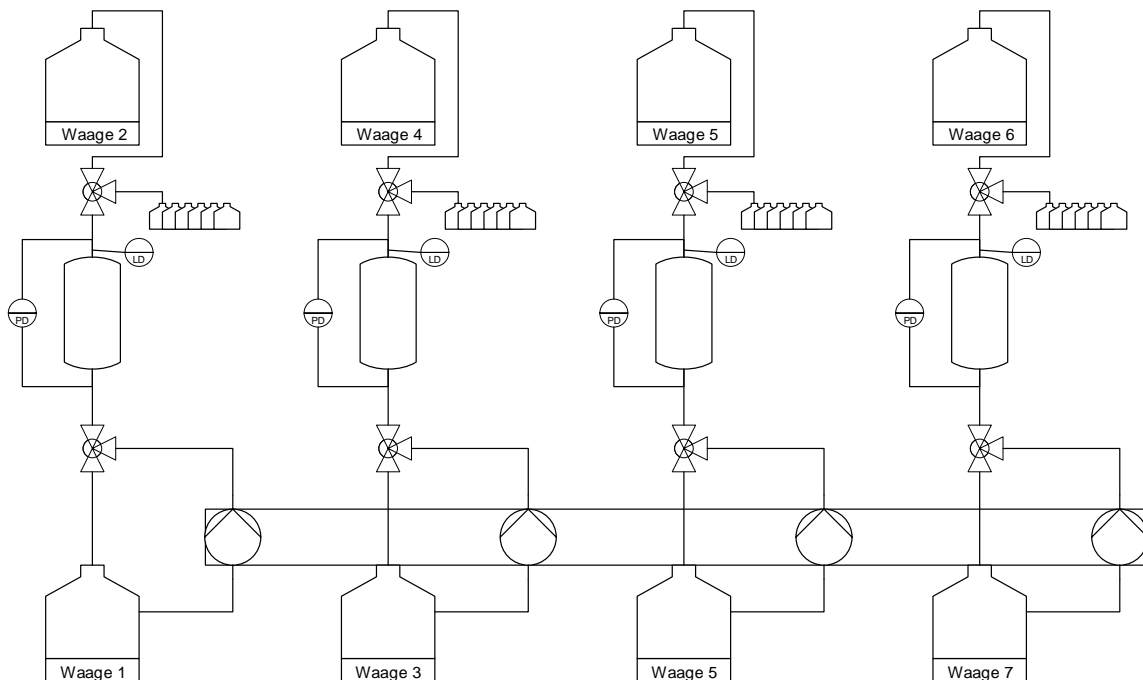


Abbildung 19: Fließbild der Mehrsäulenanlage.

Am oberen Ende der Extraktionssäule befinden sich Sensoren zur Füllstandserkennung. Die Niveauerfassung dient zur Erkennung des Endes des ersten Lösungsmittelbeladungsschrittes. Jede Extraktionsleitung enthält zwei Magnetventile. Das erste befindet sich hinter der Pumpe und dient dazu, den Lösungsmittelfluss zurück in den Lösungsmitteltank umzulenken. Dies ermöglicht die Durchführung von ungerührten Mazerationsexperimenten in der Extraktionssäule. Das Probenahmeventil befindet sich vor dem Extraktsammeltank und ist in **Abbildung 20** gezeigt. Dieses Ventil ist mit dem

automatischen Probenahmemechanismus verbunden und kann zu definierbaren Probenahmezeiten mit variablen Intervallen geschaltet werden. Die Pumpe, die Sensoren und der automatische Probenehmer sind an eine Siemens S7 1200 SPS angeschlossen, die ein Scada-System (WinCC) auf einem Windows-PC betreibt.

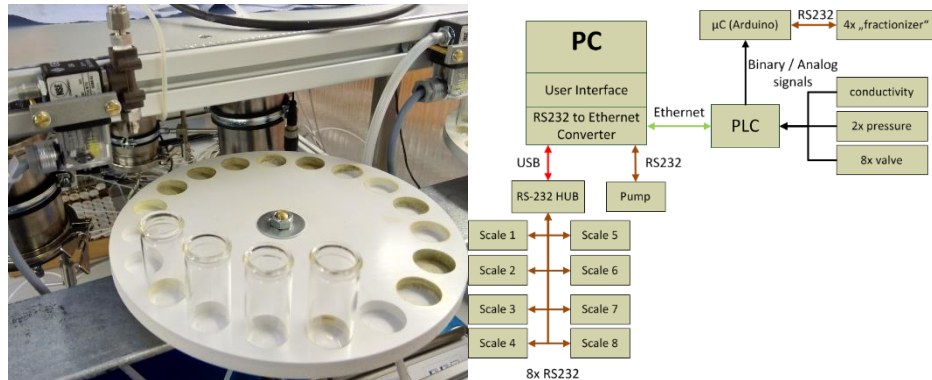


Abbildung 20: Darstellung und Blockplan der automatisierten Probenahme.

Alle gemessenen und eingestellten Daten sowie aktuelle Information zum Anlagenstatus werden im Datentyp .csv gespeichert und in Excel 2016 übertragen. Die automatische Probenahme wird von einem Mikrocontroller (Arduino MEGA 2560R3) gesteuert, der einen elektrischen Antrieb ACT 17HS4417 steuert. Dieser ermöglicht den Austausch von bis zu 20 Probensammelgefäßen.

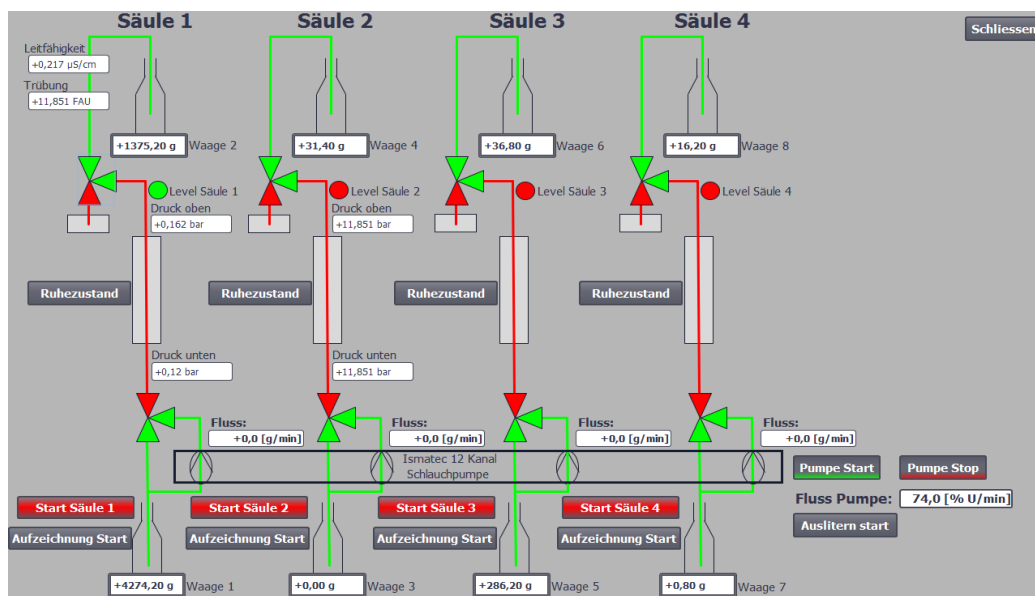


Abbildung 21: Steuerungsinterface der Mehrsäulenanlage.

In der Anlagensteuerung ist die Programmierung von Extraktionsabläufen vorgesehen, die eine Abfolge von Mazerationen- und Perkulationsphasen

ermöglicht. Jeder der vier Extraktionsstrecken kann dabei einzeln beziehungsweise unabhängig voneinander und in beliebiger Kombination betrieben werden (vgl. **Abbildung 21**).

Zudem ist eine Kontrollroutine hinterlegt, die eine automatisierte Charakterisierung der Förderleistung der genutzten Förderschläuche erlaubt. Die Charakterisierung erfolgt durch die automatische Einstellung von Förderleistungsstufen der Pumpe von 10 % bis 100 % in 5 %-Intervallen.

Das Steuerungsinterface ermöglicht eine direkte Kontrolle der Ventilstellung der Füllstandssensoren. Zudem kann die Ventilstellung manuell gesteuert werden.

3.2 Anlage zur Heißwasserextraktion (PHWE)

Die Heißwasserextraktion erfolgt in einer Extraktionsanlage, die die Bereitstellung der Temperatur des Solvents in einen Bereich von bis zu 250° C und einen Systemdruck von bis zu 100 bar ermöglicht.

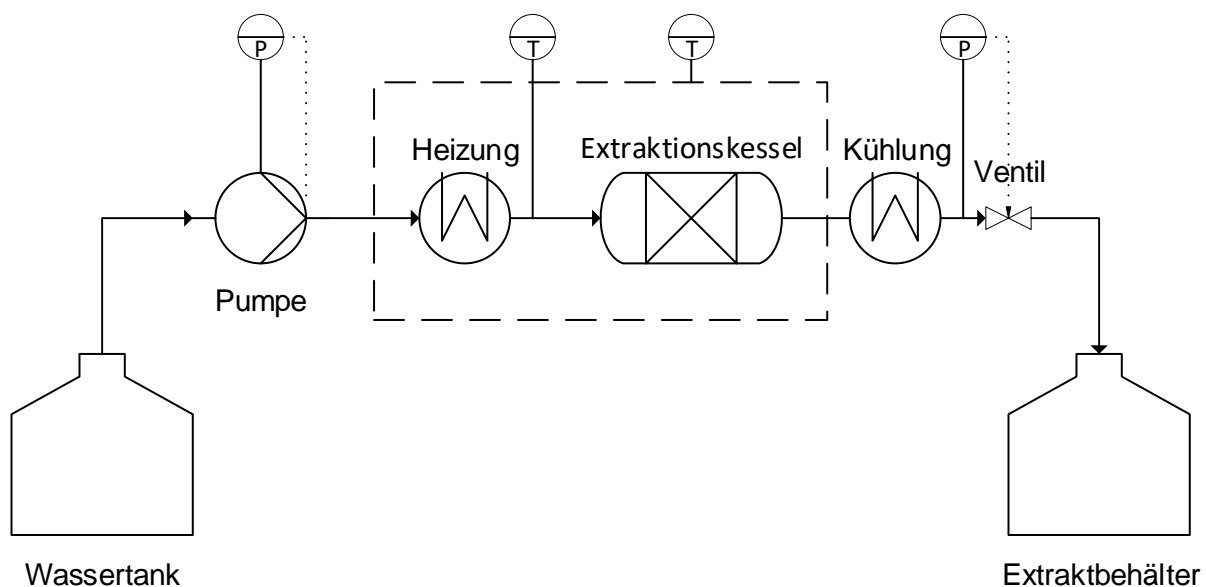


Abbildung 22: Anlagenfließbild der Heißwasserextraktionsanlage.

Als Extraktionssäule wird eine Edelstahlsäule mit den Abmessungen Länge = 100 mm und Innendurchmesser = 10 mm verwendet. Die Säule wird mit getrocknetem Pflanzenmaterial gepackt. An den Säulenenden wird Watte, Filterpapier und eine gelochte Stahlplatte zum Schutz vor Feststoffaustrag eingebracht. Das Pflanzenmaterial wird anschließend mit einem Volumenstrom von 1 mL/min extrahiert. Der vollständige Aufbau ist schematisch in **Abbildung 22** dargestellt.

Die entstandenen Fraktionen werden beprobt und für die Analytik vorbereitet. Die Probenvorbereitung erfolgt durch Verdünnung mit einem geeigneten Lösungsmittel, da ein Lösemittelschock bei Zugabe des Verdünnungsmediums zu einer Präzipitation der Komponenten führen kann. Anschließend werden die Proben mit Hilfe der HPLC oder GC analysiert.

Die 100 mL Extraktionssäule wird mit gesiebttem Pflanzenmaterial gefüllt. Dabei muss das Quellverhalten bei der Füllmenge des Pflanzenmaterials berücksichtigt werden.



Abbildung 23: Säulenbauteile der PHWE-Anlage.

Anschließend wird die Extraktionssäule zusammengebaut. **Abbildung 23** zeigt die Extraktionssäule (1) und die dazugehörigen Bauteile. Diese bestehen aus zwei Tri-Clamp Verschlusskammern (2), zwei weißen Teflon-Dichtungen (3) und zwei Reduzierstücken (4), womit die Säule mit flexiblen metallummantelten Schläuchen (5) mit der Anlagenverrohrung verbunden wird. Zum Schutz der Kapillaren vor Verstopfungen durch Pflanzenmaterial werden zwischen die Reduzierstücke und die Teflon-Dichtungen Metallsiebe (6) eingesetzt. Im Vorlagebehälter werden ca. 5 L Leitungswasser vorgelegt. Vor Beginn der PHWE wird das Heizbad auf 50 °C und das Kühlbad auf 1 °C eingestellt. Sobald vor dem Säuleneingang die gewünschte Temperatur gemessen wird und die Kühlung eine ausreichende Temperatur erreicht hat, wird der Versuch gestartet. Der vollständige Aufbau ist in **Abbildung 24** gezeigt.

An der Steuereinheit werden die Versuchsparameter eingestellt und die Messdaten von Temperatur, Druck und Massenfluss gespeichert.

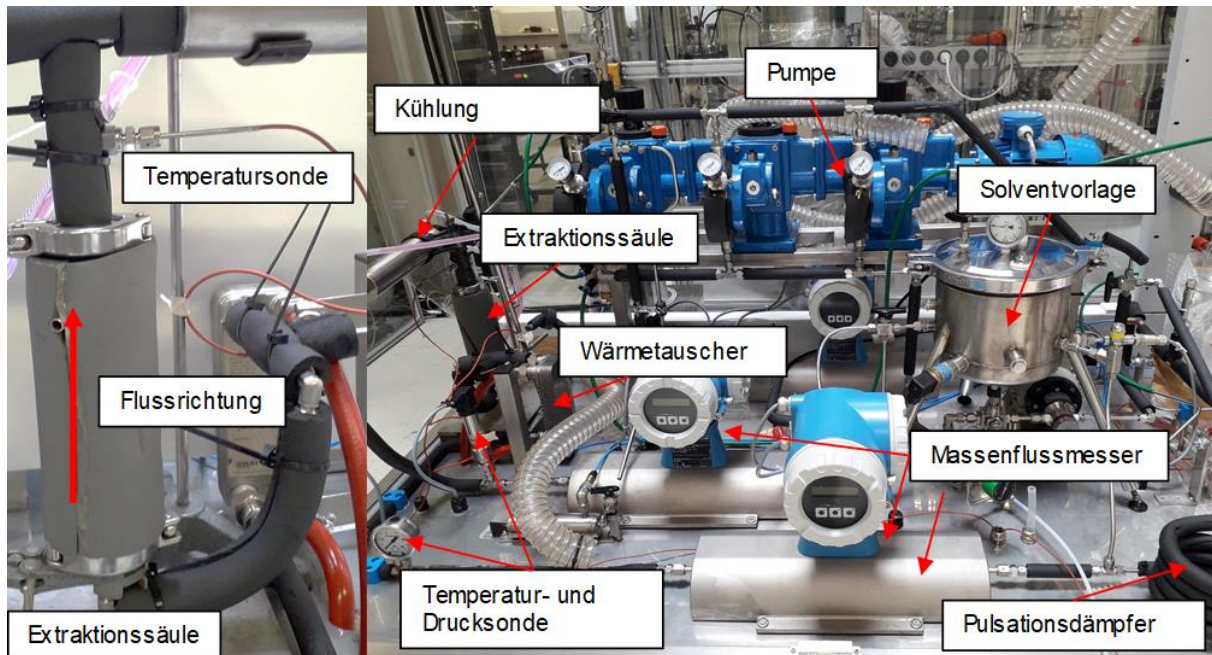


Abbildung 24: Darstellung der Versuchsanlage.

3.3 Dampfdestillation

Für die Wasserdampfdestillation im Labormaßstab wird eine Glasapparatur verwendet, die aus einem Zweihalskolben (Volumen: 1 L), einer Säule zur Materialvorlage (Durchmesser: 2,6 cm; Höhe: 8,5 cm) und einem Liebig-Kondensator (Länge: 25 cm, 4 °C Wassertemperatur) besteht. Das ätherische Öl wird in 50-mL-Zentrifugenflaschen von VWR (Radnor, PA, USA) gesammelt und abgetrennt. Zum Verdampfen des Wassers wird ein Heizelement mit Verdampfungsraten von 1,25 mL/min; 3 mL/min; 7,25 mL/min verwendet. Eine LaPrep® P130 Pumpe von VWR (Radnor, PA, USA) wird verwendet, um den Wasserstand im Zweihalskolben konstant zu halten.

3.4 Laboranlage zur Mazeration

Bei der Mazeration wird das Pflanzenmaterial bis zum Gleichgewicht zwischen Extraktionsmittel und Pflanzenmaterial extrahiert. Dabei wird der Konzentrationsverlauf der Zielkomponente über die Zeit gemessen, um die Kinetik der Extraktion bewerten zu können. Der Versuchsaufbau ist in **Abbildung 25** dargestellt.

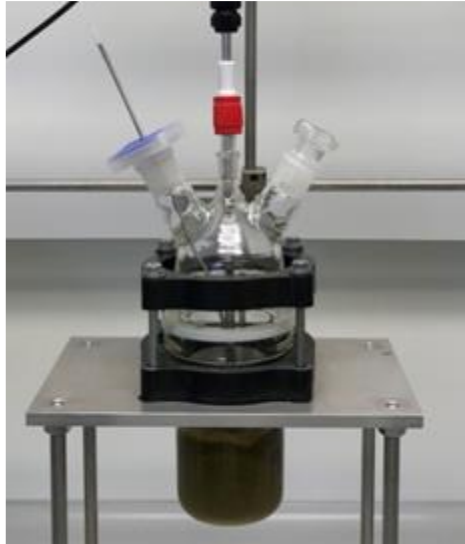


Abbildung 25 Versuchsaufbau der Mazeration

Für die Mazeration wird getrocknetes, gemahlenes oder frisches Pflanzenmaterial oder durch Siebung erstellte Fraktionen verwendet, vergleiche **Abbildung 26**.

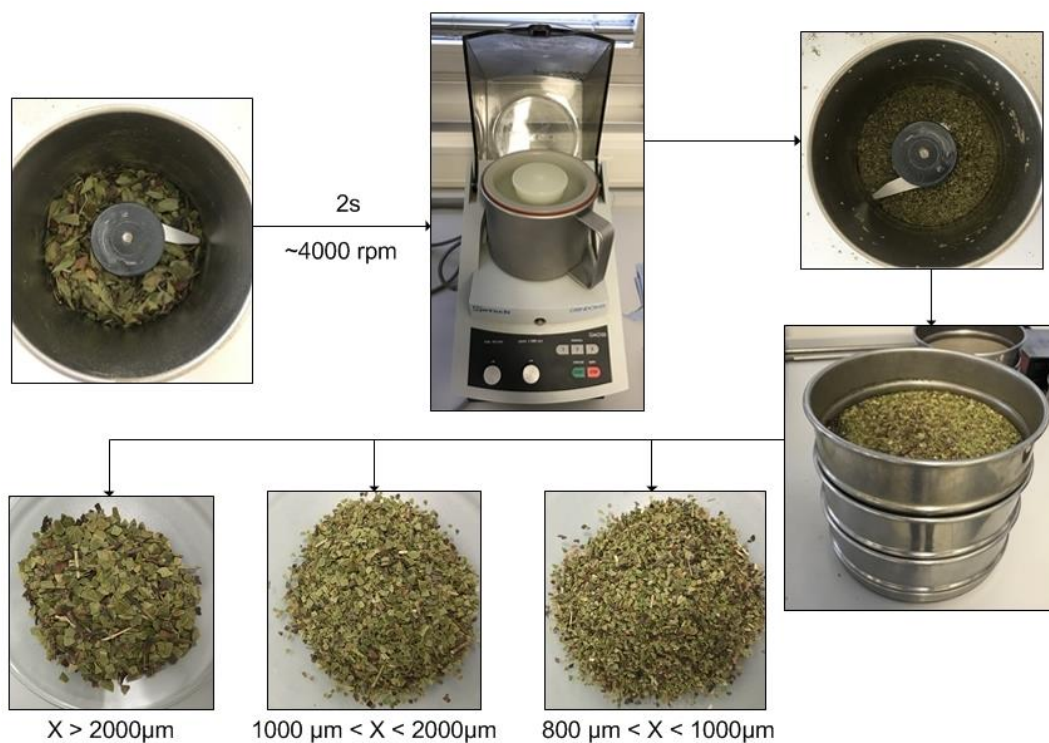


Abbildung 26: Vorgang der Materialvorbereitung und Bestimmung der Partikelgrößen.

Als Lösemittel werden organische Lösungsmittel, wie Methanol und Butylacetat oder Wasser verwendet. Die Auswahl der Lösemittel ergibt sich aus einem Lösemittelscreening. Die Extraktion wird in Glasmazerationen durchgeführt und

das Extrakt während der Extraktionszeit gerührt, um eine homogene Durchmischung zu gewährleisten. Die Proben werden anschließend durch Filtration und Verdünnung für die Analyse vorbereitet.

3.5 Präzipitation

Der Bedarf an Solvent für eine vollständige Fällung wird durch Trübungstitration bestimmt. Dabei wird dem Extrakt eine Lösung, beispielsweise Salzlösungen oder organische Solvents zu titriert, die zum Ausfällen der Komponenten führen. Unter Rühren wird die Trübung in der Lösung bestimmt.

Die Trübung wird mit Hilfe des Sensors ExCell230 der Firma Exner Process Equipment gemessen. Der Sensor wurde auf den Messbereich 0-20.000 FAU eingestellt. Parallel wird ebenfalls der Verlauf des zugegebenen Volumens gemessen, um die Änderung des Volumenstroms aufgrund der Änderung des hydrostatischen Drucks aufzunehmen.

3.6 Quantifizierung von Extrakten

3.6.1 Analyse von Flüssigextrakten

Die Analytik zur Quantifizierung von Extraktinhaltsstoffen und deren Reinheit erfolgt mittels Hochleistungschromatographie (HPLC). Als Säule werden RP-Chromatographiesäulen, beispielsweise eine LiChrospher® 60 RP-select B (5µm) oder LiChrospher® 100 RP-18 (5µm) der Firma Merck verwendet. Zusätzlich wird bei Bedarf eine Vorsäule angebracht. Die Säule wird mit Hilfe eines Säulenofens temperiert. Als Elutionsmittel können bis zu vier Lösemittelgemische genutzt werden. Dabei kommt ein wässriges Laufmittel zum Einsatz, das zum Einstellen der Selektivität der Trennung durch Zugabe von Salz oder Säuren modifiziert werden kann. Die Elution erfolgt mit Acetonitril oder anderen organischen Lösungsmitteln. Ein Elutionsprogramm ist in **Tabelle 2** und **Abbildung 27** dargestellt.

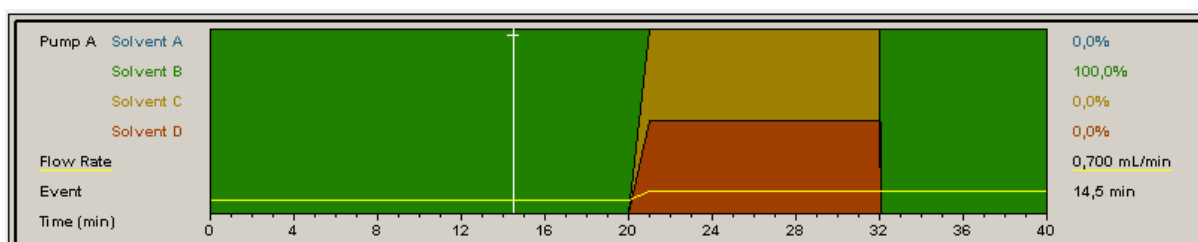


Abbildung 27: Elutionsprofil der HPLC-Anlage.

Tabelle 2: Elutionsprogramm der HPLC-Anlage.

Zeit (min)	Puffer A (%)	Puffer B (%)	Puffer C (%)	Flussrate (mL/min)
0,0	100	0	0	0,7
20,0	100	0	0	0,7
20,1	0	50	50	1,2
32,0	0	50	50	1,2
32,1	100	0	0	1,2
40	100	0	0	1,2

Die Detektion erfolgt über Lichtstreuendetektor (ELSD) und Diodenarray-Detektor (DAD), die Kalibrierung mittels eines externen Referenzstandards. Es wird eine Standardlösung A mit einer Konzentration von 0,5 g/L angesetzt. Aus dieser Lösung werden weitere Standards in einer Verdünnungsreihe hergestellt. Die Konzentrationen der erstellten Standards sind in **Tabelle 3** aufgeführt.

Tabelle 3 Übersicht einer erstellten Standardreihe.

Standard	Verdünnung	Konzentration / g/L
A	15 mg in 30 mL	0,5
B	5,5 g A in 10 mL	0,25
C	5,5 g A in 25 mL	0,1
D	1,1 g A in 10 mL	0,05
E	1,1 g C in 10 mL	0,01
F	1,1 g D in 10 mL	0,005

Dabei wird die dargestellte Verdünnungsreihe verwendet, um die Fehlerfortpflanzung zu minimieren. Als Lösemittel kann DMSO verwendet werden. Der ELSD wird mit einem Gasfluss von 1,5 L/min, einer Temperatur von 50 °C und eine Verstärkung von 4 betrieben.

Die Kalibriergerade wird durch eine doppelt logarithmische Auftragung der Messsignale über die Konzentrationen der eingesetzten Standards ermittelt.

Die ermittelte Kalibriergerade ist in **Abbildung 28** dargestellt.

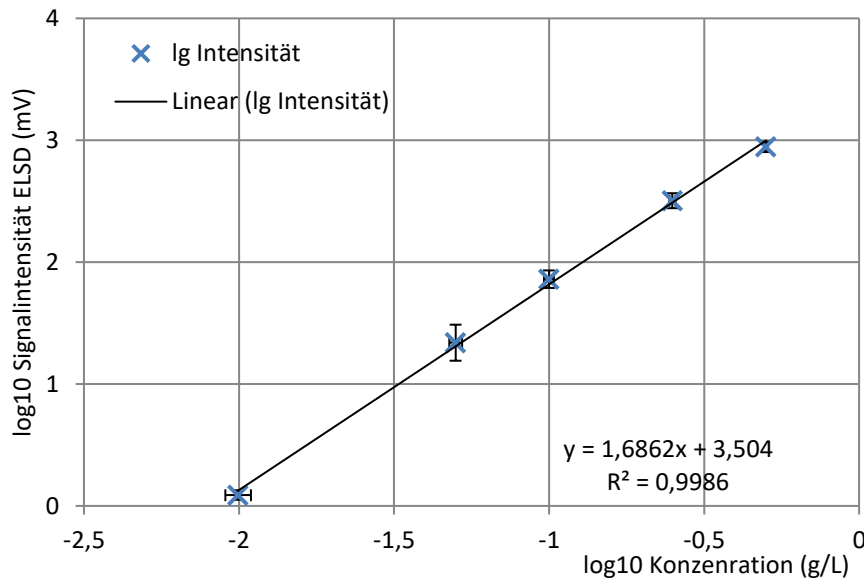


Abbildung 28: Kalibrierungsgerade des ELSD.

Vor der Probenaufgabe in die HPLC wird ein Teil Probe mit zwei Teilen Lösemittel gemischt. Zur Verdünnung wird ein Lösemittel aus gleichen Teilen DMSO und Isopropanol verwendet. Die so entstandene Probe wird über einen 0,2 µm PTFE-Spritzenvorfilter geführt, um vorhandene Partikel zu entfernen.

3.6.2 Analyse Destillation mittels Gaschromatographie

Zur Durchführung der Gaschromatographie (GC) wird ein Scion 436 Gaschromatograph der Firma Bruker (Billerica, Massachusetts) genutzt. Zur Trennung der Komponenten wird eine DB-5 Säule von Agilent (Santa Clara, Kalifornien) mit einer Länge von 30 m und einem Durchmesser von 320 µm verwendet. Zur Herstellung der Analysestandards werden Campher mit einer Reinheit von 95 %, D-Carvon mit einer Reinheit von 96% und Linalylacetat mit einer Reinheit von 97 % der Firma Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland) und D-Limonen mit einer Reinheit von 97 % und Linalool mit einer Reinheit von 97 % der Firma Alfa Aesar (Kandel, Deutschland) genutzt. Für die Versuche werden Isopropanol (analytisch) der Firma VWR (Radnor, Pennsylvania) und Aceton (analytisch) der Firma Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland) eingesetzt.

In der Gaschromatographie werden Wasserstoff und Stickstoff der Firma Linde (Dublin, Irland) verwendet. Die qualitative Bestimmung der Komponenten findet über die Retentionszeit und die quantitative Bestimmung über die Höhe oder die Fläche des Peaks statt.

In der Methode zur Analyse der Kümmelproben wird der Injektionsbereich auf 200 °C geheizt. Der Säulenofen wird von 80 °C auf 200 °C mit einer Geschwindigkeit von 8 °C/min aufgeheizt. Die Anfangs- und Endtemperatur wird für jeweils 3 Minuten gehalten. Somit besitzt die Methode eine Dauer von 21 Minuten. Der Detektor wird konstant auf 220 °C eingestellt.

In der Methode zur Analyse der Lavendelproben wird der Injektionsbereich auf 250 °C geheizt. Der Säulenofen wird zuerst von 70 °C auf 120 °C mit einer Geschwindigkeit von 5 °C/min und anschließend auf 200 °C mit einer Geschwindigkeit von 15 °C/min geheizt. Die Anfangs- und Endtemperatur wird jeweils für 5 Minuten gehalten, die 120 °C werden 2 Minuten gehalten. Somit ergibt sich eine Methodendauer von 27,33 Minuten. Der Detektor wird konstant auf 250 °C gehalten. Als Trägergas wird auch Wasserstoff verwendet. Der Volumenstrom durch die Säule wird auf 1,5 mL/min eingestellt.

Bei beiden Methoden wird je nach erwarteter Konzentration 1 µL der Probe mit einem Split von 120 oder 30 injiziert. Um zu gewährleisten, dass sich das ätherische Öl nicht von der Wasserphase trennt, werden die zu analysierenden Proben im Verhältnis 1:1 mit Isopropanol verdünnt.

3.7 Trockenrückstandsbestimmung

Der Trockenrückstand einer Flüssigkeit wird nach der Methode bestimmt, wie sie im Deutschen Arzneibuch unter „N 2.2.4 Bestimmung des Trockenrückstandes“ beschrieben ist. Hierbei werden 2 g der untersuchten Flüssigkeit in ein flaches Gefäß eingewogen. Anschließend wird die Flüssigkeit in einem Ofen bei 100 bis 105 °C für zwei Stunden getrocknet und in trockener Atmosphäre in einem Exsikkator erkalten gelassen. Das Ergebnis wird in Prozent (m/m) angegeben [DAB 2020].

3.8 Mechanische Trocknung

Am Ende eines Extraktionsversuches wird das extrahierte Pflanzenmaterial aufgefangen und der Verlust an Extraktionssolvent durch mechanische Entwässerung bestimmt. **Abbildung 29** zeigt den schematischen Vorgang der Pressung und deren Bilanzierung.

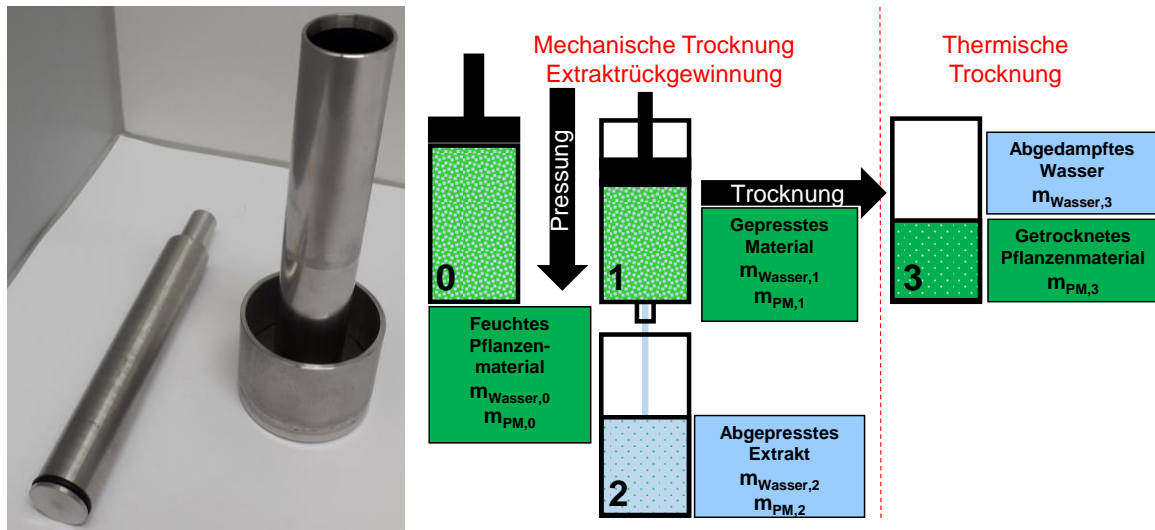


Abbildung 29: Schematische Darstellung des Pressvorganges und Massenbilanz.

Zunächst wird das im Becherglas aufgefangene Pflanzenmaterial in einen Stempel gefüllt und die Masse (0) notiert. Nach der Pressung mit einem Anpressdruck von ca. 200 bar wird sowohl die Masse (1) des gepressten Pflanzenmaterials (PM) als auch die Masse (2) des daraus aufgefangenen Restwassers notiert. Ein Anteil des zurückgewonnenen Extraktes wird für die Analytik entnommen. Damit wird bestimmt, ob und wieviel Zielkomponente und Trockenrückstandsgehalt im restlichen Pflanzenmaterial nachzuweisen ist. Das gepresste Pflanzenmaterial wird thermisch getrocknet. Die Masse (3) des verbleibenden, getrockneten Pflanzenmaterials wird bestimmt und die Restfeuchte geprüft.

4. Ergebnisse und Diskussion

Der Übergang zu einer biobasierten Wirtschaft ist ein anspruchsvolles Unterfangen. Diese Arbeit soll aus ingenieurwissenschaftlicher Sicht einen Überblick über bestehende Projekte und akademische Disziplinen geben und den potentiellen Nutzen eines verstärkten interdisziplinären Austauschs hervorheben.

4.1 Ziele der Bioökonomie

Das Ziel einer Bioökonomie ist ehrgeizig, da sie darauf abzielt, die Art und Weise zu verändern, wie unsere Wirtschaft Ressourcen bezieht und Energie nutzt. Das erklärte Ziel ist dabei ein hoher Grad an Substitution von fossilen Rohstoffen durch Biomasse, meist mit dem Fokus auf eine Nutzung der Produkte als Ersatz für Basischemikalien oder Kraftstoffe [DECHEMA 2017]. Eine Nutzung von vorhandenen biologischen Restströmen für die Gewinnung von Wertstoffen ist sinnvoll, muss allerdings das gesamte Inhaltsstoffspektrum nutzen, um effizient zu sein. Die Vielzahl an sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, zu denen beispielsweise die Scharf- und Bitterstoffe, Flavonoide, Terpene und viele weitere zählen, bieten nützliche Eigenschaften, deren mögliche Anwendung noch nicht vollständig erforscht ist [Cragg und Newman 2013, Newman 2017, Newman und Cragg 2007].

Es erfordert ein starkes Netzwerk von naturwissenschaftlichen, wirtschaftlichen und anderen Disziplinen und die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Industriepartnern, um potentielle neue Produkte und Verfahren zu entwickeln und zu diskutieren. Die wissenschaftliche Gemeinschaft trägt durch Grundlagenforschung zur Entdeckung neuer Rohstoffe und neuer Möglichkeiten zur Nutzung vorhandener Rohstoffe bei, z.B. neue Wirkstofffraktionen in pflanzlichen Produkten wie Kümmel oder Thymian. Darüber hinaus sind neue Verfahren erforderlich, um die Wirtschaftlichkeit und Umweltverträglichkeit zu erhalten und zu verbessern. Das Konzept der Kaskadennutzung macht es notwendig, etablierte Verfahren neu zu gestalten, um die Rückgewinnung wertvoller Fraktionen zu ermöglichen. Ein Beispiel für einen solchen, neu gestalteten Prozess könnte die Verarbeitung von Kurkuma sein, der während der Trocknung wertvolle flüchtige Fraktionen verliert [Uhlenbrock 2019]. Auch das in Deutschland etablierte Modell des Biogas-Fermentationsprozesses in dezentralen Kleinanlagen nutzt das vorhandene

Potential von wertvollen sekundären Pflanzenmetaboliten aktuell nicht aus [Laura Lohmann 2016, Sheik 2014]. Durch die Gewinnung der Pflanzeninhaltsstoffe vor der Fermentation kann die Nutzung der wertvollen pflanzlichen Inhaltsstoffe intensiviert werden.

Die Entdeckung und wissenschaftliche Untersuchung dieser Komponenten kann nur der erste Schritt sein. Es muss die Entwicklung neuer Produkte folgen, die effizient im industriellen Maßstab hergestellt und für eine sichere Verwendung durch die Verbraucher reguliert werden [BMBF 2014].



Abbildung 30: Herausforderungen für die Verfahrenstechnik zwischen Landwirtschaft und Anwendung angelehnt an [Uhlenbrock 2019].

Die Aufgabe der Verfahrenstechnik ist es, die Materialparameter zu erkennen und geeignete Parameter für die Produktionsprozesse zu wählen, um ein optimales und effizientes Ergebnis zu gewährleisten. Dieser Balanceakt ist in **Abbildung 30** schematisch dargestellt.

Die Charakterisierung der Materialvariabilität und der Anbaubedingungen ist ein etabliertes Interessengebiet für die konventionelle, industrialisierte Landwirtschaft. Der Schwerpunkt liegt dabei auf hohen Erträgen und der Nutzung für die Nahrungsmittelproduktion mit einer begrenzten Vielfalt von Nutzpflanzen, z.B. Zuckerrüben, Weizen, Mais und Kartoffeln [Roggo 2004, Schindler 2011].

Die Bioökonomie muss sich auf nachhaltige und wirtschaftliche Produkte konzentrieren, was einen neuen Suchraum sowohl in der Produktentwicklung als auch in der Erforschung alternativer Kulturpflanzen und Anbaustrategien erfordert. Alternative Kulturpflanzen können zur biologischen Vielfalt in der Landwirtschaft beitragen und wertvolle Alternativen zu etablierten Produkten, beispielsweise im Pflanzenschutz bieten. Ein Forschungsansatz ist der Anbau traditioneller Gewürze, z.B. Kümmel, Thymian, Rosmarin, und die Nutzung der ätherischen Inhaltsstoffe.

Fortgeschrittene Ansätze für die Charakterisierung von Rohstoffen sind derzeit Forschungsgebiete:

- Stoffwechselwege sekundärer Pflanzenstoffwechselprodukte (OMICS-Technologien) [Happyana und Kayser 2016, Ma und Gang 2006].
- Züchtung von Hochleistungspflanzen [Bhanu 2015, FAO 2004, Röhrich 2008].
- Optimierung der Wachstumsbedingungen im Hinblick auf Inhalt, Ertrag und Umweltbelastung [Gudi 2014, Gudi 2015, Krishnamoorthy 2015, Strehle 2006].

4.2 Entwicklung neuer Qualitätsprofile

Wie einleitend in **Abbildung 1** dargestellt, bildet die Definition der Qualität den Einstieg in die Entwicklung eines Prozesses. Die Herausforderung für die Verfahrenstechnik besteht darin, die Qualität des Rohmaterials zu erhalten und Abweichungen bedingt durch Umwelteinflüsse auszugleichen. Die Entwicklung von Qualitätsprofilen für biogene Produkte ist ein weites, interdisziplinäres Feld der Forschung in vielen verschiedenen Disziplinen.

- Definition von Stoffwechselprofilen sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe [Aparna 2014, Kowal 2011, Kowal 2013].
- Medizinische Verwendung von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen zur Anwendung bei Tieren und Menschen [Atanasov 2015, Cragg und Newman 2013, Jamshidi Aidji und Morlock 2014, Newman 2017, Ramallo 2011, Saxena 2015, Wright 2014].
- Pflanzenschutz und Abwehr unerwünschter Pflanzen, Bakterien und Pilze [Nascimento 2000, Ohene-Agyei 2014].
- Verbesserung von Material, z.B. Polymere, mit verbesserten Eigenschaften [Yara-Varón 2016].

Ziel ist, die Qualitätsparameter mit den strukturellen Eigenschaften der Zielkomponente zu verknüpfen oder ein schärferes Profil der Inhaltsstoffkomponenten zu definieren. Diese Verbindung ermöglicht ein besseres Verständnis der Qualität zu erhalten. Darüber hinaus sind die Prozessparameter des Herstellverfahrens besser zu charakterisieren.

Die Extraktion von Hölzern ermöglicht die Gewinnung von Polysacchariden, deren Aktivität durch chemische Modifikationen, beispielsweise Sulfatierung, Phosphorylierung oder Carboxymethylierung beeinflusst werden kann [Zeković

2005]. Die Struktur der Polysaccharide und essenzielle Eigenschaften, wie die Molekülgröße, der Polymerisationsgrad oder der Grad der Acetylierung sind von der Art der Prozessierung und den gewählten Prozessparametern während der Extraktion der Polysaccharide abhängig. Der Vergleich der Strukturen mit Hilfe des ^1H -NMRs in **Abbildung 31** zeigt, dass die generelle Struktur der betrachteten Glucan-Derivate ähnlich ist, aber dennoch deutliche Unterschiede bei einzelnen Strukturen zu erkennen sind.

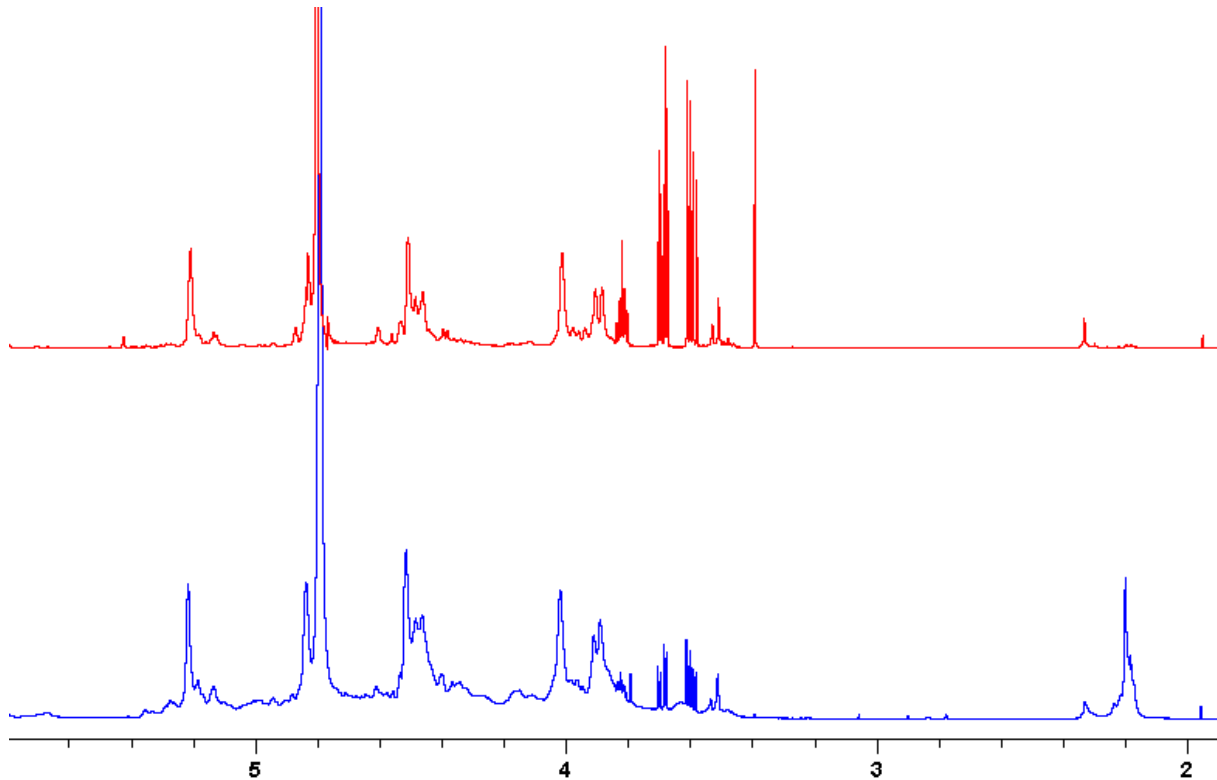


Abbildung 31: Vergleich der Struktur von modifizierten Polysacchariden.

Die Extraktion von Polysacchariden mit Hilfe von heißem Wasser beeinflusst den Grad der Acetylierung durch die Freisetzung von Essigsäure, erkennbar an einem Signal bei 2 ppm shift. Der Modifizierungsprozess von gelösten Zuckern wird durch diese starken Änderungen beeinflusst und muss im Rahmen der Prozessentwicklung berücksichtigt werden.

4.3 Betrachtete Stoffsysteme

Die Stoffsysteme, die in dieser Arbeit für die Identifikation und Bewertung von Risiken genutzt werden, sind reale Systeme, die zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten eingesetzt werden. Der Fokus der Arbeit liegt deshalb auf dem methodischen Vorgehen zur Bewertung von Einflussgrößen auf die jeweiligen Qualitätsmerkmale, die auch ohne eine spezifische Identifikation der jeweiligen Pflanzen möglich ist.

4.4 Methodische Prozessentwicklung zur Qualitätssicherung

Die natürliche Variabilität der nachwachsenden Rohstoffe ist eine Herausforderung, da die vorhandene Variabilität bei der Verarbeitung kompensiert werden muss, um eine gleichbleibende Qualität des Produktes zu erhalten. Die Definition der Qualität und die Einflüsse, die auf die Qualität wirken können, müssen identifiziert und bewertet werden.

Ein prädiktives und validiertes Prozessmodell, das in der Lage ist, den Einfluss der kritischen Prozessparameter auf das Qualitätsprofil des Produkts zu beschreiben, erweitert die experimentellen Möglichkeiten zur Entwicklung eines Parameterraumes, der eine gesicherte Qualität ermöglicht.

Ein solcher Prozess, der „by-Design“ in der Lage ist die Qualität des Produktes zu garantieren, ist der Kern des Quality-by-Design Konzeptes, das die Grundlage der Entwicklungsstrategie bildet, die in **Abbildung 1** dargestellt ist.

Die kritischen Qualitätsmerkmale (Critical Quality Attributes, CQA), wie z.B. Reinheit eines Extraktes, Zusammensetzung der Extraktkomponenten oder strukturelle Merkmale der Zielkomponenten, müssen mit optimalen Prozessparametern verknüpft werden.

Die Vielzahl der verschiedenen Eigenschaften von Pflanzenmaterial und die vorhandenen Möglichkeiten der Prozessierung machen eine methodische Herangehensweise nötig, die eine Vergleichbarkeit verschiedener Prozessalternativen ermöglicht. Diese Methodik muss zeit- und materialeffizient sein und gleichzeitig eine umfassende Datengrundlage für eine transparente Bewertung möglicher Prozessalternativen bilden. Diese Datengrundlage ermöglicht anschließend eine Risikoidentifikation und Bewertung der Risikofaktoren, die im Rahmen einer Kontrollstrategie überwacht und gesteuert werden müssen. Eine experimentelle Bewertung möglicher Risiken ist eine

wichtige Grundlage für die Risikobewertung. Die experimentelle Betrachtung der Auswirkung von Parameterschwankungen ist im Rahmen einer Prozessentwicklung meist nicht durchführbar, da Zeit und Ressourcen begrenzt sind.

Die physiko-chemische Prozessmodellierung ist hier eine Schlüsseltechnologie, um eine schnelle und effiziente Risikobewertung zu ermöglichen, einschließlich der Implementierung fortschrittlicher Prozesssteuerungsstrategien auf Basis von Design-Spaces von Parametern mit natürlicher Variabilität, die durch einen digitalen Zwilling möglich werden [Sixt 2018d].

Die Entwicklung einer fortschrittlichen Kontrollstrategie für neue Prozesskonzepte ist ein mehrstufiger Prozess und lässt sich in vier Hauptbereiche zusammenfassen, wie in **Abbildung 32** dargestellt.

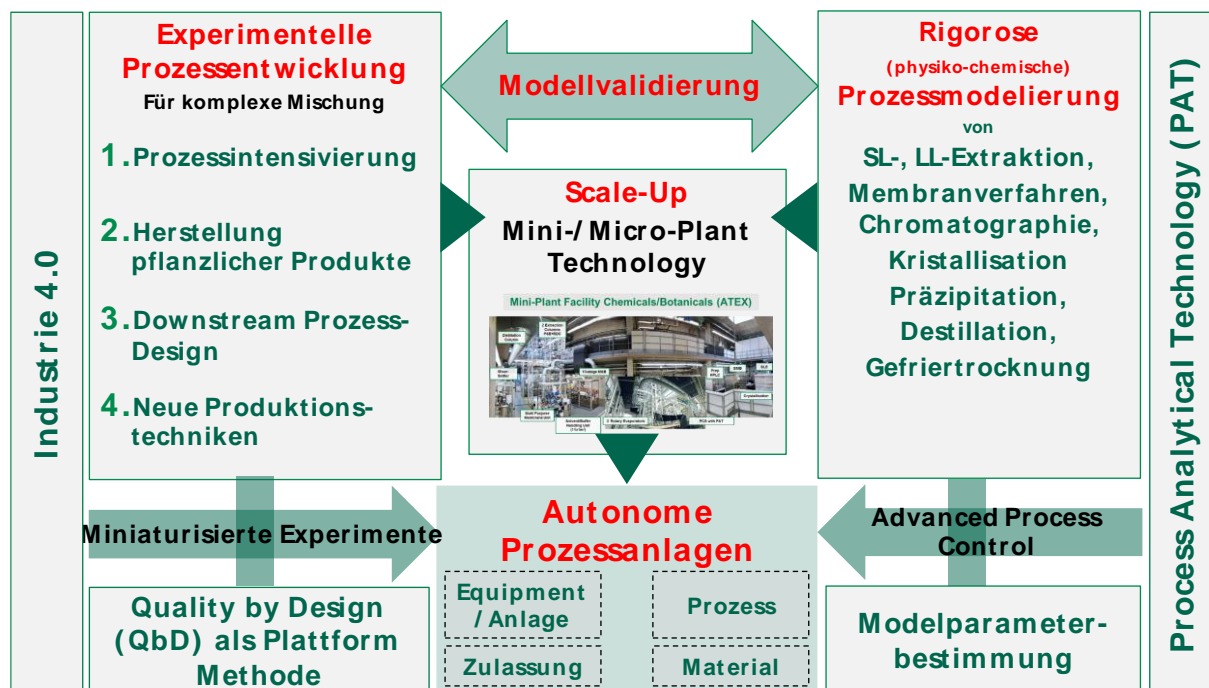


Abbildung 32: Prozessentwicklung einer autonomen Extraktionseinheit.

Ein Schritt ist die systematische experimentelle Prozessentwicklung. Während der Prozessentwicklung werden alle Faktoren, die sich auf die Qualität des Produkts auswirken, bewertet und eine Strategie zur Steuerung dieser Faktoren entwickelt. Der andere, gleichwertige Schritt ist die Entwicklung eines umfassenden Prozessmodells, das validiert und mit Hilfe von Scale-up-Studien für eine effiziente Industrialisierung vorbereitet werden muss.

4.5 Risikoidentifikation

Das Qualitätsprofil eines Produktes wird im Rahmen der Produktentwicklung festgelegt und muss anschließend mit den kritischen Qualitätsattributen in Zusammenhang gebracht werden.

Das Qualitätsprofil kann dabei je nach Anwendung verschiedene Eigenschaften umfassen. Im Pflanzenschutz ist beispielsweise der eintretende Fraßstop von Schädlingen ein Teil des Qualitätsprofils. Dieser wird durch eine definierte Konzentration und Reinheit an aktivem Wirkstoff des Extraktes, als kritisches Qualitätsattribut bewirkt. Diese Qualitätsattribute werden wiederum durch die Wahl des Extraktionsmittels und die Parameter für die Aufarbeitung des Extraktes beeinflusst. Die Bestimmung möglicher Einflussgrößen ist deshalb der erste Schritt der methodischen Prozessentwicklung als Teil der QbD-basierten Entwicklungsstrategie.

Eine bewährte Methodik der Risikoidentifikation ist die Methodik nach Ishikawa, die in **Abbildung 33** auf die Extraktion von Pflanzenmaterial angewendet ist [Ishikawa 1990]. Die Zielgröße ist der gesamte extrahierte Trockenmassegehalt der Arzneipflanzen und das Verhältnis der Inhaltsstoffkomponenten. Die Trockenmasse ist ein traditionelles Qualitätsattribut von pflanzlichen Arzneiprodukten.

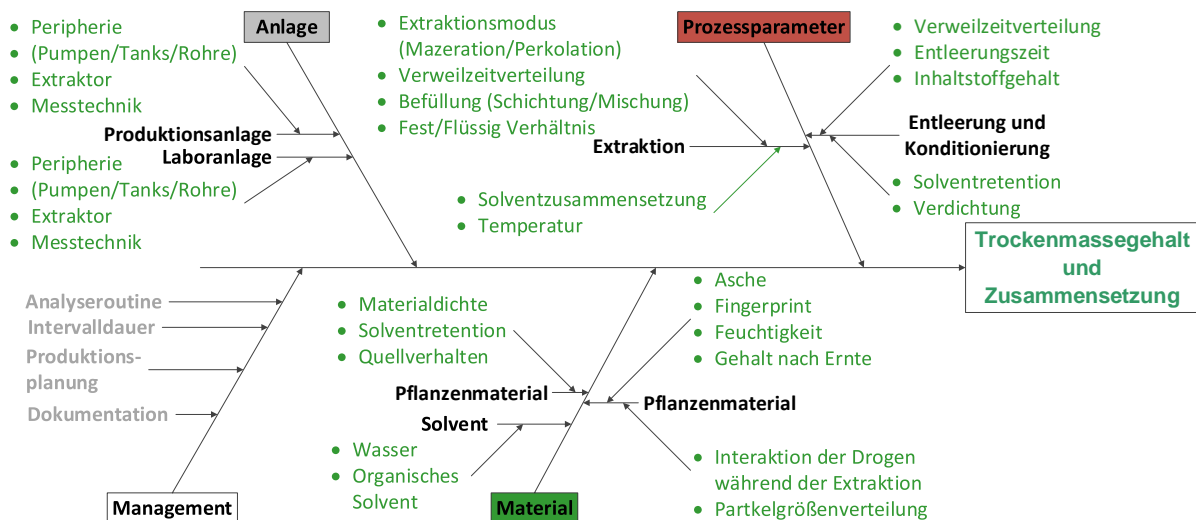


Abbildung 33: Ishikawa-Diagramm für den betrachteten Prozess zur gleichzeitigen Extraktion von vier verschiedenen Arzneipflanzen.

Die Risikofaktoren lassen sich in verschiedene Kategorien unterteilen, von denen die Materialparameter, die Prozess- und Anlagenparameter, sowie organisatorische Faktoren in der Kategorie Management in **Abbildung 33**

gezeigt sind. Zusätzliche Kategorien sind beispielsweise die Umweltbedingungen, die in kontrollierten, GMP-konformen Produktionsumgebungen meist eine untergeordnete Rolle spielen.

4.6 Risikobewertung Equipment: Anlagenparameter

Die Fluidodynamik beschreibt das Verhalten der Strömung und der daraus erzeugten Rückvermischung, die besonders für die Beschreibung der Extraktion ein wichtiger Parameter ist. Zudem ermöglicht die Charakterisierung der Fluidodynamik die Beschreibung des Einflusses der Peripherie auf das Extraktionsergebnis und die Vergleichbarkeit der Anlagenskalen.

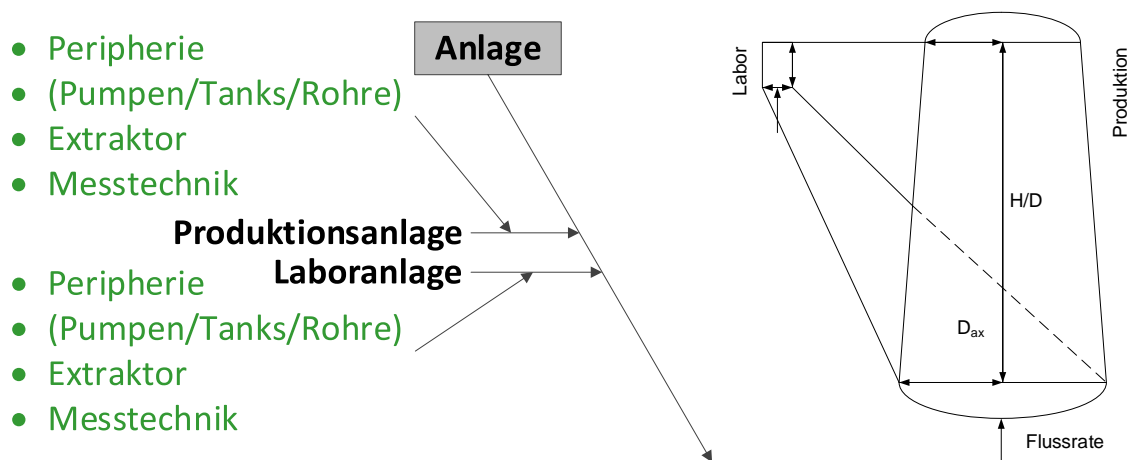


Abbildung 34: Vergleich der Anlagenskalen zur Validierung der Skalenübertragung.

Die Charakterisierung von Laboranlagen ist Voraussetzung für eine angemessene Übertragung der Extraktion in den Produktionsmaßstab. Im selben Maße ist die Charakterisierung der Fluidodynamik anhand der in **Abbildung 34** genannten Parameter notwendig, um einen erfolgreichen Scale-down der Produktionsanlage in eine Laboranlage zu prüfen. Eine repräsentative Laboranlage ist essenziell für eine zuverlässige und übertragbare Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Extraktion der betrachteten Stoffsysteme. Aufwendige Studien zum Einfluss von Prozessparametern im Produktionsmaßstab können durch einen erfolgreichen und repräsentativen Scale-Down vermieden werden.

Somit bildet ein erfolgreicher Scale-down und damit eine zuverlässige Veränderung der Produktionsskalen einen notwendigen Schritt in der Charakterisierung von Herstellungsverfahren und der Erstellung eines digitalen Zwillings. Eine Anlage und ihre Fluidodynamik werden anhand ihrer axialen

Dispersion beschrieben, mit der die Abweichung von der idealen Kolbenströmung ausgedrückt wird.

Der Grad der axialen Dispersion ist dabei vom Strömungsregime in der Anlage und von den Eigenschaften des Extraktionsmittels und des Extraktionsgutes abhängig und kann aus der Verweilzeitverteilung im Extraktor abgeleitet werden. Diese Verteilung kann aus der Reaktion auf eine Störung in Form einer Sprungfunktion des Systems bestimmt werden. Eine solche Störung wurde dem Produktionsextraktor, der ein Festbett aus Pflanzenmaterial enthält, durch eine starke Veränderung des Lösungsmittels von Ethanol/Wasser 30/70 (V/V) zu reinem Wasser aufgezwungen. Die Sprungantwort der Produktionsanlage auf die aufgeprägte Störung ist in **Abbildung 35** dargestellt.

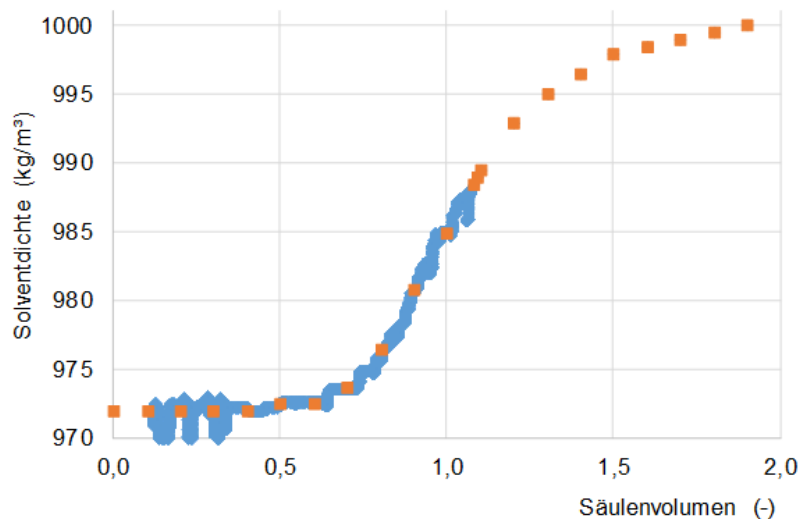


Abbildung 35: Sprungantwort der Produktionsanlage.

Diese Verweilzeitverteilung muss im Labormaßstab abgebildet werden, um einen genauen Scale-down zu gewährleisten. Der Versuch für die Charakterisierung wurde unter Extraktionsbedingungen durchgeführt.

Die Verkleinerung des Anlagenmaßstabes kann zu einem erhöhten Einfluss des Anlagentotvolumens führen. Dieser sollte daher minimiert werden. Das Anlagentotvolumen, also das gesamte Volumen der Anlage ohne Extraktionsbehälter (Ventile, Verschlauchung, etc.), kann durch einen Kurzschluss-Versuch ermittelt werden, bei dem ein Bypass genutzt wird, um die Extraktionssäule zu überbrücken. Das Ergebnis des Versuchs zur Bestimmung der Anlagentotzeit ist in **Abbildung 36** dargestellt. Es ist zu erkennen, dass

zwischen der aufgeprägten Sprungfunktion (blau) durch Umschalten des Lösungsmittels und der Sprungantwort (orange) keine signifikante Verzögerung entsteht.

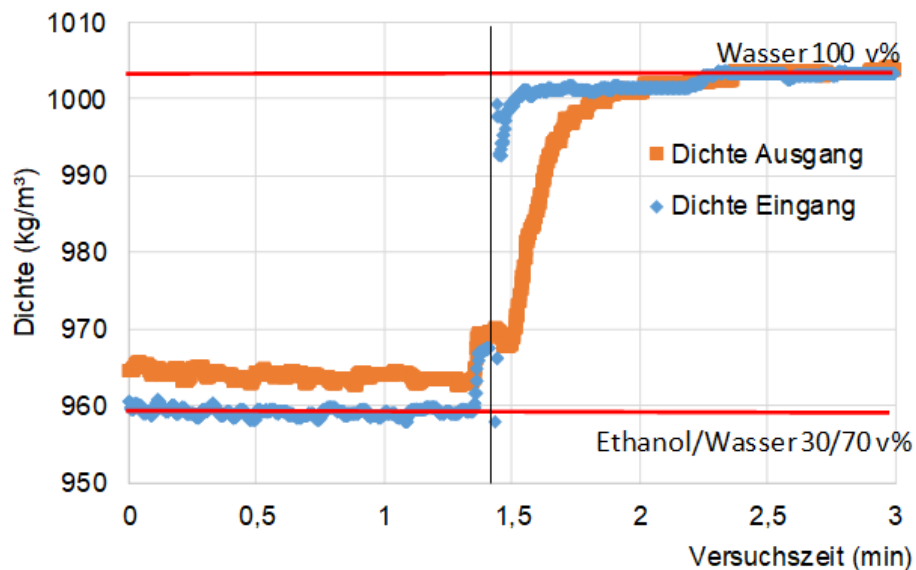


Abbildung 36: Sprungfunktion und Sprungantwort der Laboranlage mit Extraktionssäule im Bypass.

Hieraus lässt sich auf ein sehr kleines Totvolumen schließen, sodass die Peripherie der Laboranlage keinen signifikanten Einfluss auf die Messung der Verweilzeitverteilung der Gesamtanlage hat.

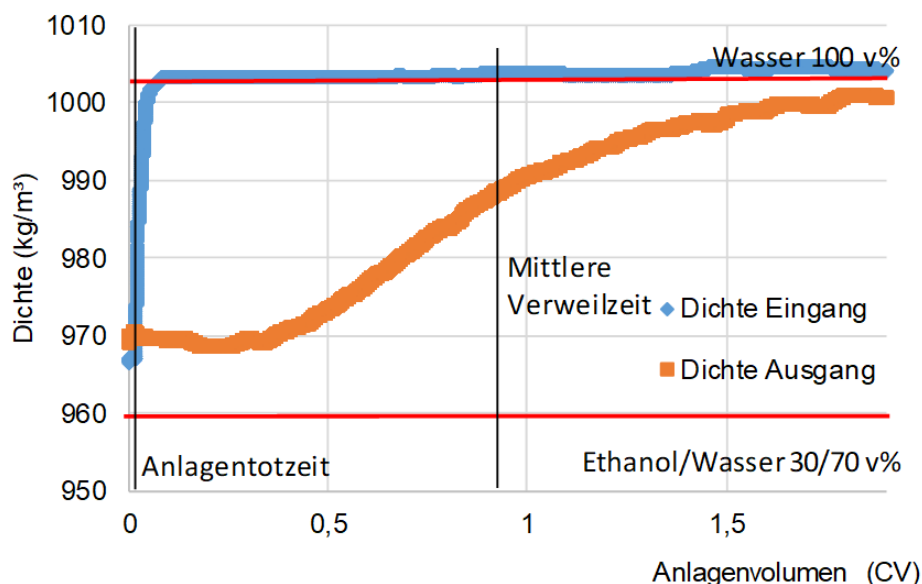


Abbildung 37: Sprungfunktion und Sprungantwort der Laboranlage mit gefüllter Extraktionssäule.

Daher muss vor der Messung der Verweilzeitverteilung in der Laboranlage keine Totvolumenoptimierung vorgenommen werden. In **Abbildung 37** ist die aufgeprägte Sprungfunktion und die Sprungantwort der Laboranlage mit gefüllter Extraktionssäule dargestellt. Aus diesem Verlauf kann nun die Verweilzeitverteilung der Laboranlage berechnet und mit der Verweilzeitverteilung der Produktionsanlage verglichen werden.

Die aus den Messungen in der Produktionsanlage und der Laboranlage resultierenden Verweilzeitverteilungen sind in **Abbildung 38** dargestellt. Hieraus wird ersichtlich, dass beide Anlagen vergleichbare Verweilzeitverteilungen aufweisen. Aus den Signalen wird die axiale Dispersion für die Laboranlage mit einem Wert von $0,4 \text{ cm}^2/\text{s}$ berechnet. Die Produktionsanlage weist im Vergleich dazu einen axialen Dispersionskoeffizienten von $0,31 \text{ cm}^2/\text{s}$ auf.

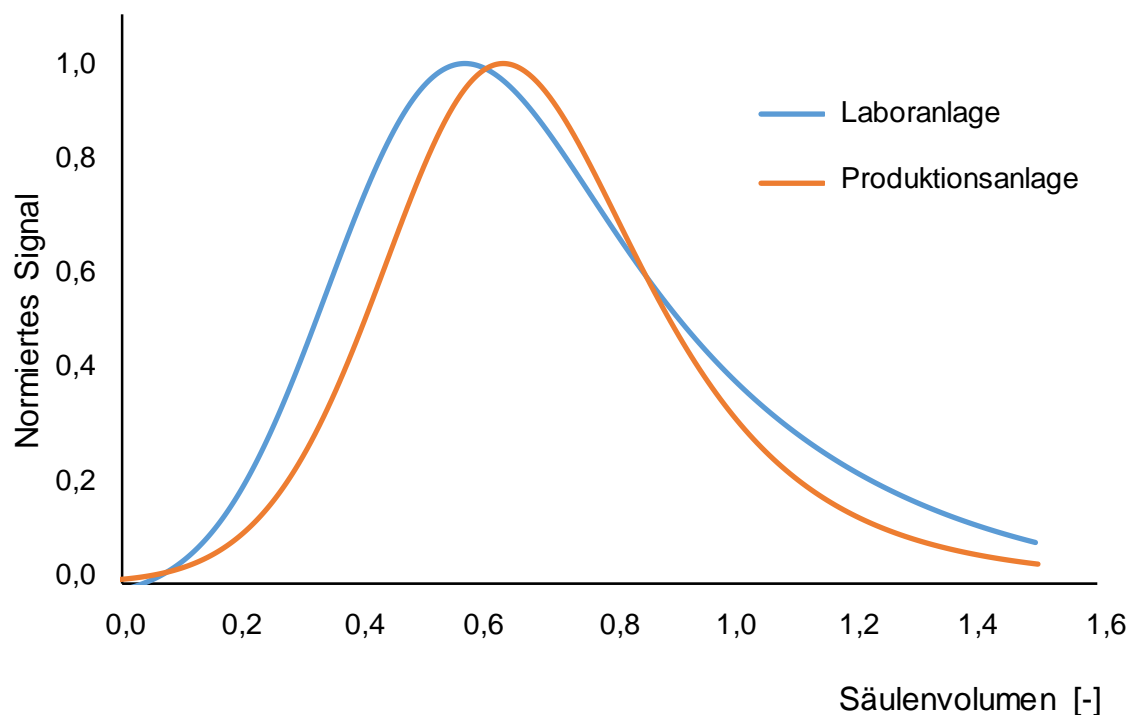


Abbildung 38: Verweilzeitverteilungen der Laboranlage und der Produktionsanlage.

Die Charakterisierung der beiden vorliegenden Anlagen erlaubt die Aussage, dass der Scale-down vom Produktionsmaßstab in den Labormaßstab hinreichend genau und damit erfolgreich ist. Das verbleibende Restrisiko, das aus der Übertragung der Skalen entsteht, kann somit als gering eingeschätzt werden.

4.7 Risikobewertung: Material

Aufbauend auf einer erfolgreichen Übertragung einer Produktionsanlage in den Labormaßstab, die eine Risikoeinschätzung des Extraktionsequipments ermöglicht, können die Stoffsysteme und deren Extraktionsverhalten charakterisiert oder optimiert werden.

Pflanzliche Rohstoffe besitzen eine natürliche Variabilität, die durch Umwelteinflüsse während der Kultivierung ausgelöst werden kann. Die Ursachen sind zahlreich und individuell vom Pflanzenmaterial abhängig. Das Ziel der Risikobewertung von Pflanzenmaterial ist es, die natürliche Variabilität zu charakterisieren und vermeidbare Faktoren innerhalb der Verarbeitungskette zu identifizieren.

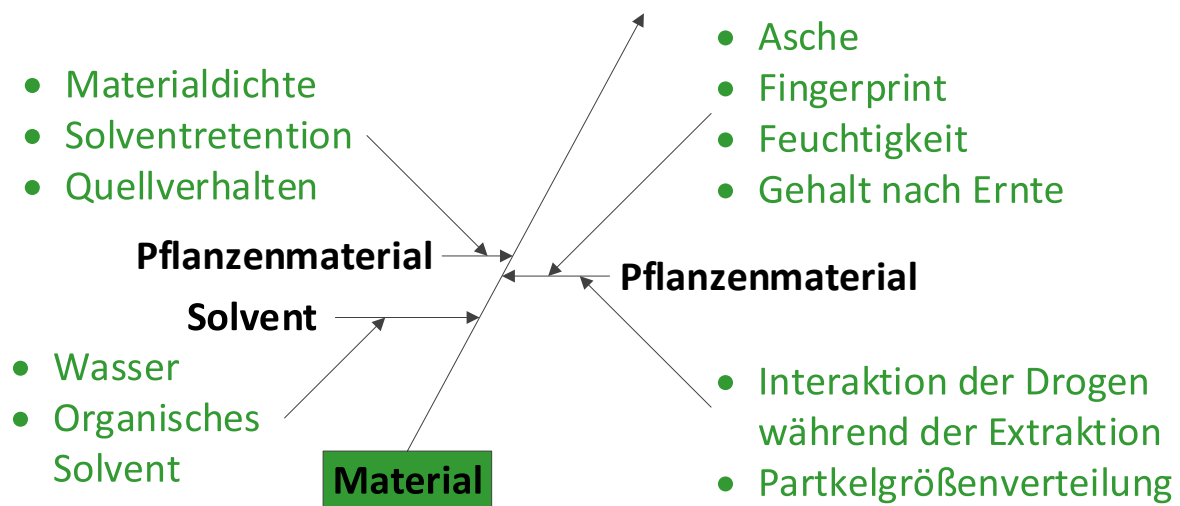


Abbildung 39: Risikofaktoren des Rohmaterials.

Der Teilausschnitt der Risikoidentifikation, der in **Abbildung 39** gezeigt ist, stellt die Materialparameter dar, deren Einfluss auf das Extraktionsergebnis untersucht wird.

Abbildung 40 zeigt den Vergleich des Extraktionsergebnisses von 3 Materialchargen. Zusätzlich wird der Einfluss eines Nachbehandlungsverfahrens gezeigt, dass die Stabilität der Inhaltsstoffe im Pflanzenmaterial erhöhen soll. Zusätzlich kann die Verteilung der Zielkomponenten zwischen den Blättern und Stielen des Materials verglichen werden. Der grundsätzliche Vergleich der Chargen untereinander zeigt eine ausgeprägte Schwankung des Inhaltsstoffgehaltes im Pflanzenmaterial von ca. 50 % zwischen höchstem und niedrigstem auftretendem Wert.

Zusätzlich können aus den Stielen der Pflanze, die ebenfalls geerntet und getrocknet werden, mit maximal 50 % der Blattfraktion deutlich weniger Inhaltsstoffe gewonnen werden. Etwas geringer ist der Anteil des Nachbehandlungsverfahrens einzuschätzen. Der direkte Vergleich der drei Chargen zeigt eine systematische Steigerung von 10 % des Inhaltsstoffgehaltes.

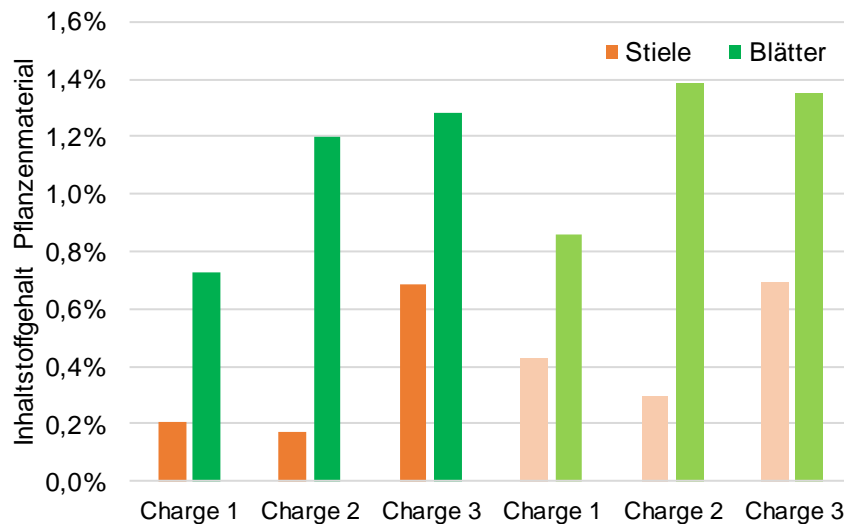


Abbildung 40: Vergleich des Inhaltsstoffgehaltes von unbehandeltem (dunkel) und behandeltem (hell) Pflanzenmaterial in verschiedenen Pflanzenteilen.

Auf Basis der gezeigten Daten können die identifizierten Risiken bewertet und weiterführende Maßnahmen zur Risikovermeidung vorgeschlagen werden. Eine Bewertung eines Risikofaktors erfolgt in drei Kategorien, die jeweils eine Relevanz für die Bewertung von Prozessalternativen besitzen:

- **Selektivität:** Der Einflussfaktor beeinflusst die Selektivität des Prozesses, durch die Anzahl der vorhandenen Extraktfraktionen.
- **Produktivität:** Der Einfluss des Faktors hat direkte Auswirkungen auf die Produktivität des Prozesses, beispielsweise aufgrund von längeren Prozesszeiten oder geringer Ausbeute.
- **Ökologie:** Der Faktor hat Auswirkungen auf den Umwelteinfluss, durch Beeinflussung der Energie- oder Ressourceneffizienz des Prozesses.

Zur Bewertung werden für diese Arbeit Kennzahlen entwickelt, die eine Quantifizierung der Risiken ermöglichen und in **Tabelle 4** zur Übersicht dargestellt sind. Im Folgenden werden hauptsächlich die Kennzahlen der Selektivität diskutiert, da diese einen direkten Bezug zur Qualität der Extrakte

besitzen. Die Kennzahlen für Produktivität und ökologischen Einfluss der Risikofaktoren der Materialkategorie sind stark von den agronomischen Rahmenbedingungen des Anbaus abhängig und werden deshalb in dieser Arbeit nicht im Detail betrachtet. Die Selektivität des Verfahrens muss, zusätzlich zu der primären Zielkomponente, im Hinblick auf spezifische Nebenkomponten und mit Bezug auf die Gesamtheit der extrahierten Komponenten bewertet werden. Die Bewertung des Inhaltsstoffgehaltes des Pflanzenmaterials, wie es für analytische Bewertungen im Rahmen der Qualitätssicherung des Materials eingesetzt wird, lassen direkt keine Aussage über die Qualität und Wirkstoffkonzentration im produzierten Extrakt zu.

Tabelle 4: Kennzahlen zur Risikobewertung der Kategorie Material.

Material	Selektivität	Produktivität	Ökologie
Chargenvariabilität	<ul style="list-style-type: none"> Das Verhältnis von extrahierten Inhaltsstoffen und Trockenrückstandsgehalt 	<ul style="list-style-type: none"> Inhaltsstoffanteil pro Kilogramm verarbeiteten Pflanzenmaterials 	<ul style="list-style-type: none"> Flächenertrag der Anbaufläche Effizienz von Anbau, Ernte
Wirkstoffverteilung	<ul style="list-style-type: none"> Das Verhältnis von extrahierten Inhaltsstoffen und Trockenrückstandsgehalt 	<ul style="list-style-type: none"> Verhältnis Stiel und Blatt im Extraktionsansatz 	<ul style="list-style-type: none"> Flächenertrag der Stiele Flächenertrag der Blätter Effizienz der Abtrennung Effizienz der Trocknung
Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> Das Verhältnis von extrahierten Inhaltsstoffen und Trockenrückstandsgehalt 	<ul style="list-style-type: none"> Extrahierbarkeit des Pflanzenmaterials Langzeitstabilität der Inhaltsstoffe 	<ul style="list-style-type: none"> Effizienz von Nachbehandlung

Eine entsprechende Bewertung ist nur möglich, wenn gleichzeitig der erreichte Trockenrückstandsgehalt ermittelt wird. Dieser ist in **Abbildung 41** links als Referenzgewicht dargestellt. Der Konzentrationsfaktor, der im rechten Teil der Abbildung gezeigt ist, verdeutlicht das Verhältnis von Pflanzenmaterial zu erhaltenem Extrakt.

Der Vergleich der Chargenvariabilität und der Wirkstoffverteilung ergeben für Pflanzenmaterial und Extrakt ein vergleichbares Bild. Das Verhältnis von Pflanzenmaterial und Trockenextraktanteil ist, wie durch den Konzentrationsfaktor gezeigt, in zehn der zwölf Fälle konstant. Lediglich der Stielanteil der Charge 1 zeigen einen leicht geringeren Anteil an extrahiertem Trockenrückstandsgehalt und somit einen Konzentrationsfaktor von 3,4.

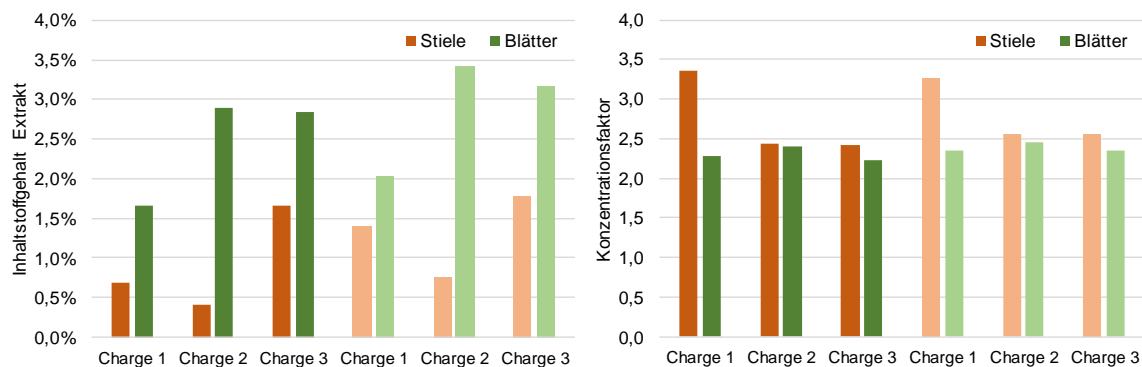


Abbildung 41: Inhaltsstoffanteil im Extrakt (links) und Vergleich von Pflanzenmaterial und Extrakt mittels Konzentrationsfaktor (rechts).

Da Extrakte komplexe Gemische darstellen, muss geprüft werden, ob alle Extraktinhaltsstoffe vergleichbares Verhalten aufweisen und die Risikofaktoren entsprechend gleich bewertet werden können.

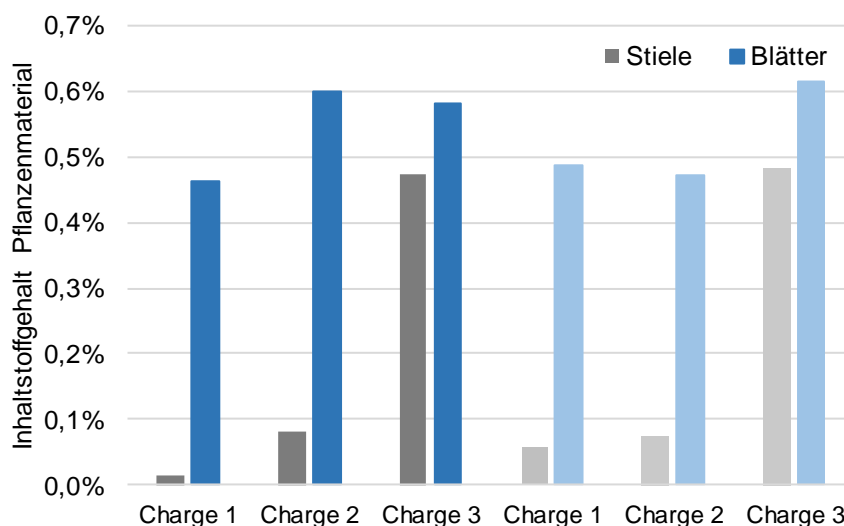


Abbildung 42: Vergleich des Gehaltes einer Nebenkomponeute von unbehandeltem (dunkel) und behandeltem (hell) Pflanzenmaterial in verschiedenen Pflanzenteilen.

Es zeigt sich, dass der Inhaltsstoffgehalt der Nebenkomponeute in **Abbildung 42** mit 23 % Abweichung, im Vergleich zu der in **Abbildung 40** gezeigten Hauptkomponente mit 45 %, weniger stark schwankt. Der Konzentrationsfaktor für die Nebenkomponeute ist vergleichbar mit den Faktoren der Hauptkomponente.

Die Bewertung der Risikofaktoren kann auf Basis der experimentell ermittelten Daten durchgeführt werden. Die Kennzahlen werden für die drei betrachteten Bestandteile des Extraktes und für jeden betrachteten Faktor durchgeführt und

in **Tabelle 5** zusammenfassend dargestellt. Der Vorteil der Untergliederung der Komponenten wird deutlich, wenn man die Kategorie Trockenrückstandsgehalt mit Inhaltsstoffgehalt und Nebenkomponte vergleicht. Die auftretenden Schwankungen sind im direkten Vergleich deutlich geringer. Auf Basis dieser Ergebnisse ist eine differenzierte Darstellung der Einflussfaktoren auf die Extraktionsergebnisse darstellbar.

Tabelle 5: Risikobewertung der Selektivitätsfaktoren bezogen auf die drei Extraktkomponenten Inhaltsstoffgehalt, Nebenkompenten und Trockenrückstand.

Selektivität	Inhaltsstoffgehalt	Nebenkomponte	Trockenrückstand
Chargen-variabilität	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: 43 % • Bewertung: Hoch 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: 23 % • Bewertung: Mittel 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: 7,5 % • Bewertung: Gering
Wirkstoff-verteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: min: 46 %, max: 85 % • Bewertung: Hoch 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: min: 19 %, max: 92 % • Bewertung: Hoch 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: min: 1,5 %, max: 32 % • Bewertung: Gering
Vorbe-handlung	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: min: 10 %, max: 18 % • Bewertung: Gering 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: min: 8 %, max: 24 % • Bewertung: Mittel 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftretende Abweichung: min: 2 %, max: 5 % • Bewertung: Gering

Eine Risikobewertung ist ein iterativer Prozess, der im Rahmen einer Prozessentwicklung nicht vollständig durchführbar ist. Die Entwicklung der Risikobewertung der Selektivitätsfaktoren basiert auf insgesamt drei individuellen Chargen eines Anbaujahres und stellt entsprechend eine Momentaufnahme des verfügbaren Pflanzenmaterials dar. Die Entwicklung der gezeigten Risikoparameter und Kategorien bildet allerdings die Grundlage für die kontinuierliche Prozessverbesserung, wie sie im QbD-Entwicklungsprozess vorgesehen ist (vgl. **Abbildung 1**). Im Laufe des Produktionsprozesses ist es sinnvoll, die Entwicklung der im Rahmen der Prozessentwicklung festgelegten Kennzahlen auszuwerten und zu verfolgen. Eine kontinuierliche Kontrolle der verfügbaren Kennzahlen ermöglicht so das Erkennen von Trends, die im Moment der Prozessentwicklung noch nicht erkannt werden konnten. Zusätzlich kann bei einem Auftreten von unerwarteten Prozessergebnissen eine Fehlerdiagnose durchgeführt werden und der sehr umfangreiche Suchradius eingeschränkt werden.

In **Abbildung 43** und **Abbildung 44** ist der Zusammenhang zwischen den Parametern der Asche und dem Extraktionsergebnis für 3 verschiedene Pflanzen in einer Produktionsumgebung dargestellt. Es muss beachtet werden, dass durch die Auswertung dieser Daten der Qualitätssicherung keine direkte Ursache-Wirkungsbeziehung gefunden wird, da das Extraktionsergebnis nicht allein von den verglichenen Größen abhängt.

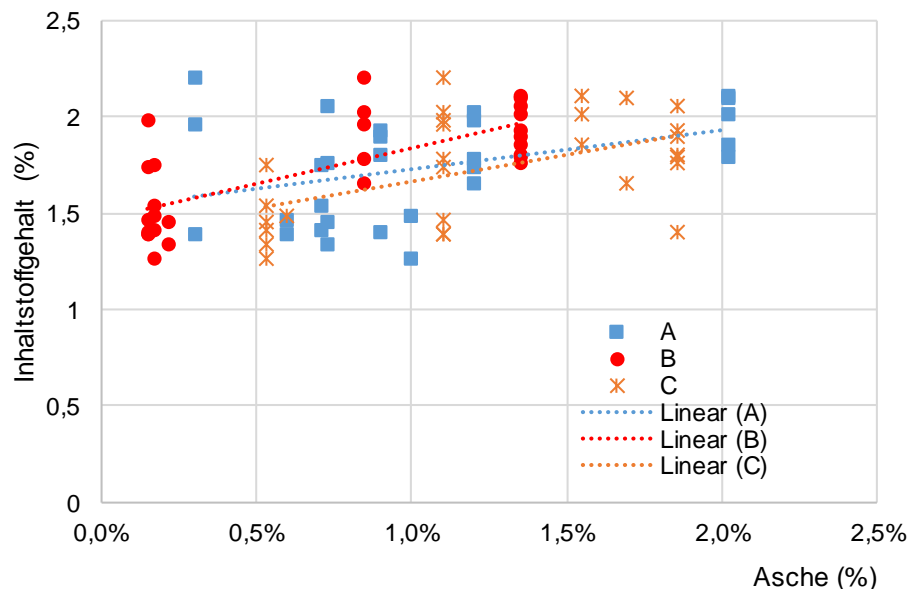


Abbildung 43: Zusammenhang zwischen Inhaltsstoffgehalt des Extraktes und der Asche-Bestimmung verschiedener Pflanzenmaterialien.

Die Betrachtung der dargestellten Ergebnisse zeigt, dass verschiedene Chargen zur Produktion eingesetzt wurden und diese Schwankungen des Extraktionsergebnisses ergeben. Beispielsweise zeigt Material B in **Abbildung 43** drei individuelle Chargen. Es wird zudem deutlich, dass die Charge mit 1,4 % Ascheanteil in Extraktionen mit einer erhöhten Ausbeute eingesetzt wurde.

Generell zeigen alle betrachteten Komponenten ein erhöhtes Extraktionsergebnis mit höherem Ascheanteil. Der Trocknungsverlust ist ein Maß für die verbleibende Restfeuchte des eingesetzten Materials. Wird der Trocknungsverlust den verschiedenen Materialien A-D mit dem erreichten Inhaltsstoffgehalt in Verbindung gebracht, wie in **Abbildung 44** dargestellt, zeigen sich zwei Gruppen mit gegenläufigem Trend. Die Materialien A und D liegen in einem Bereich bis 8% Trocknungsverlust vor und zeigen mit zunehmender Restfeuchte ein leicht reduziertes Extraktionsergebnis. Die Materialien B und C hingegen weisen beide einen leicht positiven Trend aus, wobei Material B eine deutlich geringere Streuung aufweist als Material C.

Diese Trendanalysen können Hinweise zur Reduzierung der Schwankungsbreite des Extraktionsergebnisses geben und für umfassende multivariate Analysen genutzt werden. Teilweise ist auch die Identifikation von einzelnen Parametern mit einem direkt signifikanten Einfluss auf das Extraktionsergebnis möglich.

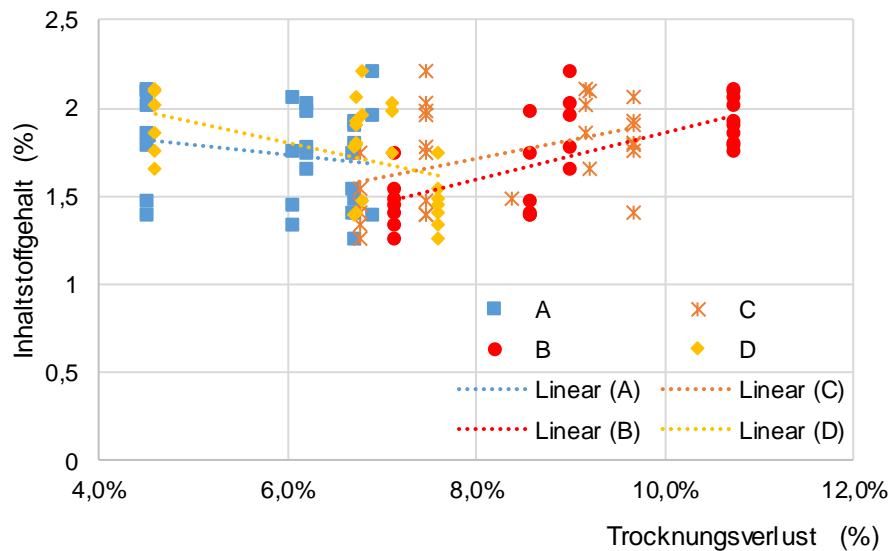


Abbildung 44: Zusammenhang zwischen Inhaltsstoffgehalt des Extraktes und Trocknungsverlustes verschiedener Pflanzenmaterialien.

Der Vergleich des Anbauortes für Material B mit dem erreichten Inhaltsstoffgehalt der Extraktion über die betrachteten 4 Jahre zeigt, dass ein signifikant höheres Ergebnis für Ort 1 erreicht wird.

Dieses in **Abbildung 45** gezeigte Ergebnis liefert einen Anhaltspunkt für die Optimierung der Lieferketten oder eine Prozessoptimierung durch einen direkten Vergleich der Anbau- und Erntebedingungen. Eine wichtige Materialeigenschaft, die direkt von den Erntebedingungen abhängt, ist die Partikelgröße. Die Partikelgröße hat direkten Einfluss auf die Distanz, die ein Lösungsmittel in den Pflanzenpartikeln diffundieren und die das Extrakt durch Diffusion überwinden muss. Der Einfluss auf die Extraktion muss im Rahmen der Prozessentwicklung bewertet werden.

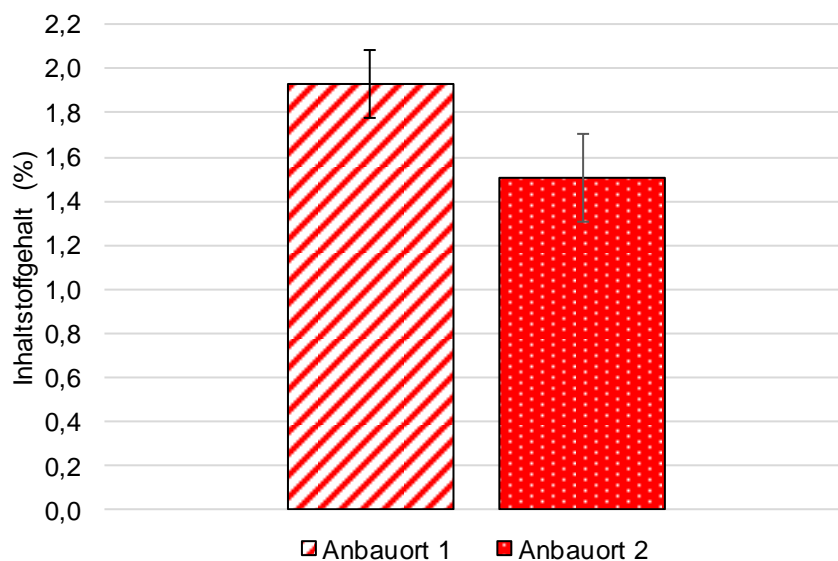


Abbildung 45: Abhängigkeit des Inhaltsstoffgehaltes vom Anbauort der Komponente B.

Der Vergleich der Partikelgrößen in **Abbildung 46** zeigt die Partikelgrößen von zwei betrachteten Chargen von Material B. Die Spezifikation des Materials legt einen Gewichtsanteil des Materials fest, der maximal größer als 4000 µm und maximal kleiner als 500 µm sein darf.

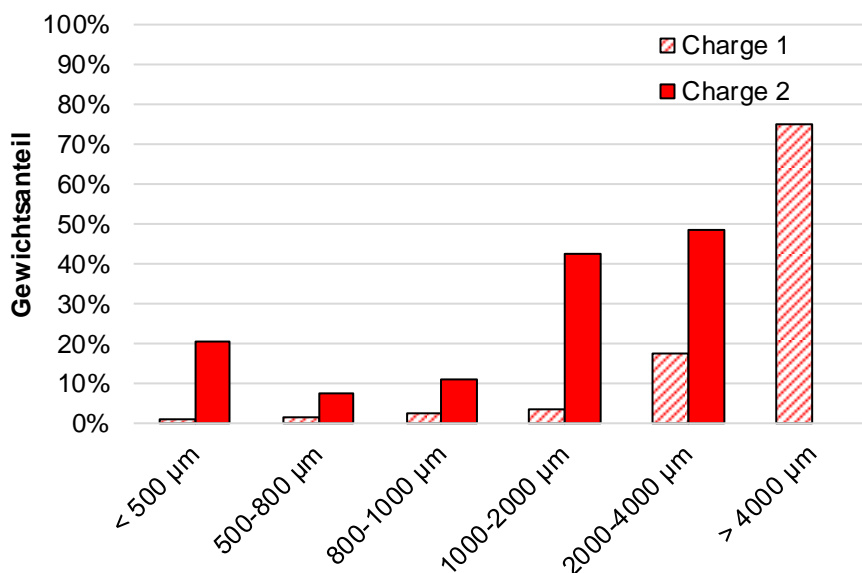


Abbildung 46: Vergleich der Partikelgrößenverteilung von 2 Chargen des Materials B.

Beide Chargen entsprechen dieser Anforderung, besitzen allerdings signifikant unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen. Die gleichzeitige Extraktion von verschiedenen Pflanzenmaterialien zur gleichen Zeit ist ein etabliertes

Vorgehen, das beispielsweise zur Herstellung von Likören angewendet wird oder in traditionellen Arzneimittelrezepturen vorgesehen ist.

Die Einschätzung bezüglich der auftretenden Risiken wird in diesen Fällen um eine zusätzlich mögliche Interaktion der Extraktkomponenten untereinander erweitert. Die Charakterisierung der Interaktion erfolgt in einem Versuchsplan, der es ermöglicht, den individuellen Einfluss der einzelnen Bestandteile am Gesamtextrakt zu bewerten. Diese Bewertung des Haupteffektes auf den Trockenrückstandsgehalt als Zielgröße ist in **Abbildung 47** dargestellt und zeigt, dass die Komponenten A und D einen vergleichsweise geringen Einfluss auf das Extraktionsergebnis ausüben. Ein hoher Einfluss geht von Komponente C aus. Neben dem Haupteinfluss sind zudem mögliche Interaktionen der Bestandteile der Extraktvorlage während der Extraktion relevant.

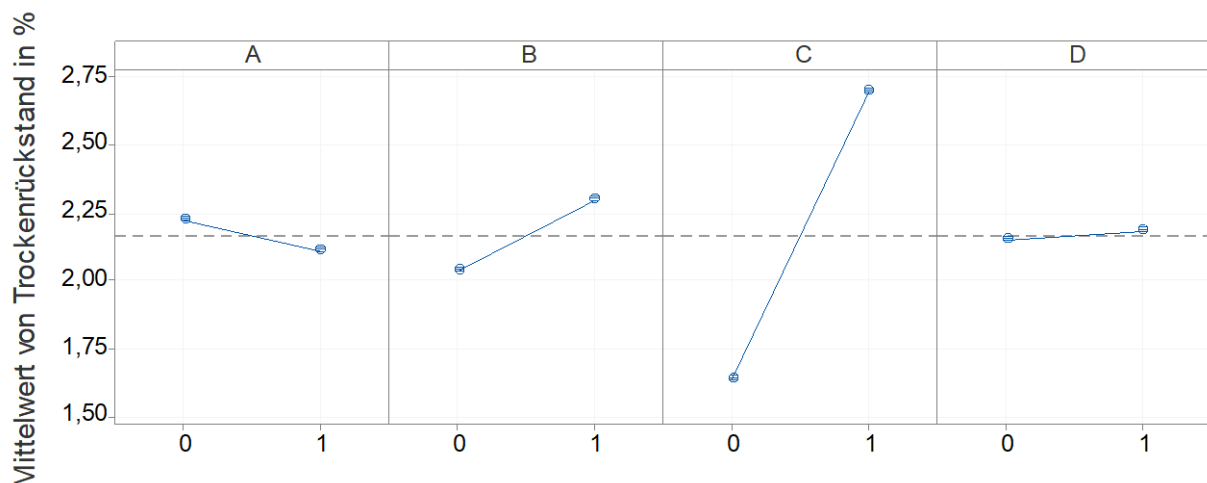


Abbildung 47: Haupteffekte des Versuchsplanes zur Bestimmung der Interaktion der Bestandteile des Extraktionsansatzes.

Trotz einer geringen Hauptwechselwirkung kann eine starke Interaktion zwischen den Pflanzenmaterialien, beispielsweise ausgelöst durch lösungsvermittelnde Eigenschaften von speziellen Inhaltsstofffraktionen einen hohen Einfluss auf das Extraktionsergebnis bewirken. Die in **Abbildung 48** dargestellten Wechselwirkungen zeigen, dass die gemeinsame Extraktion der Materialien eine geringe Limitierung bewirkt.

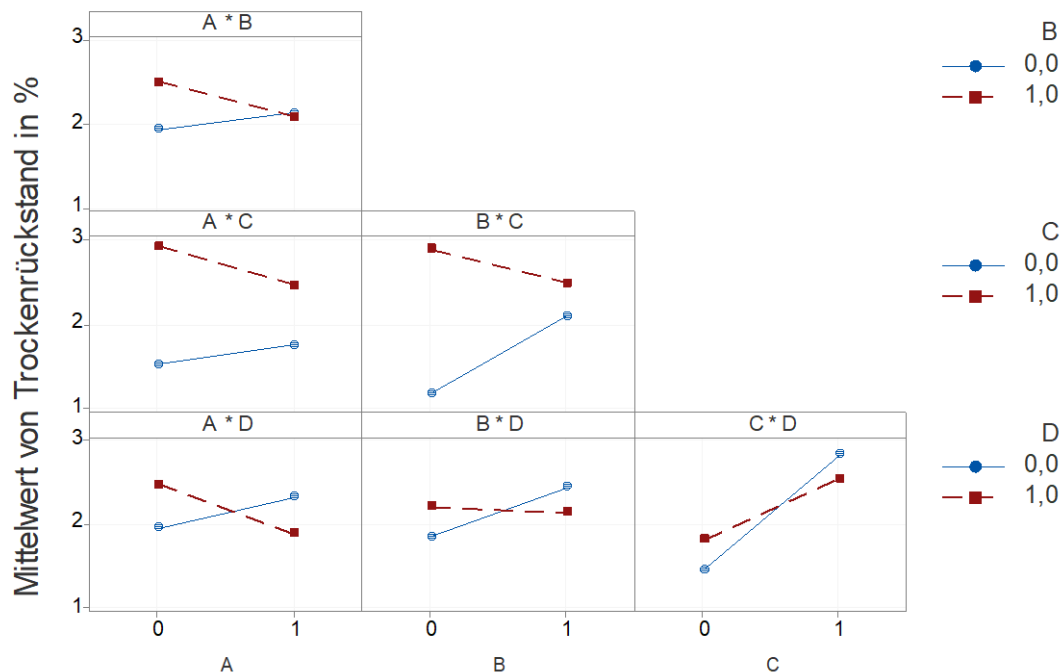


Abbildung 48: Wechselwirkungen der Bestandteile des Extraktionsansatzes.

So liegt das Extraktionsergebnis für den Zustand (1/1), also die Wechselwirkung im Vorhandensein beider Bestandteile in der Vorlage, in allen Versuchen unterhalb des Extraktionsergebnisses der Komponente mit dem höheren Anteil am Extraktionsergebnis. Dieses Ergebnis ist konsistent für alle untersuchten Wechselwirkungen und lässt darauf schließen, dass keine kritischen Interaktionen in der untersuchten Mischung auftreten.

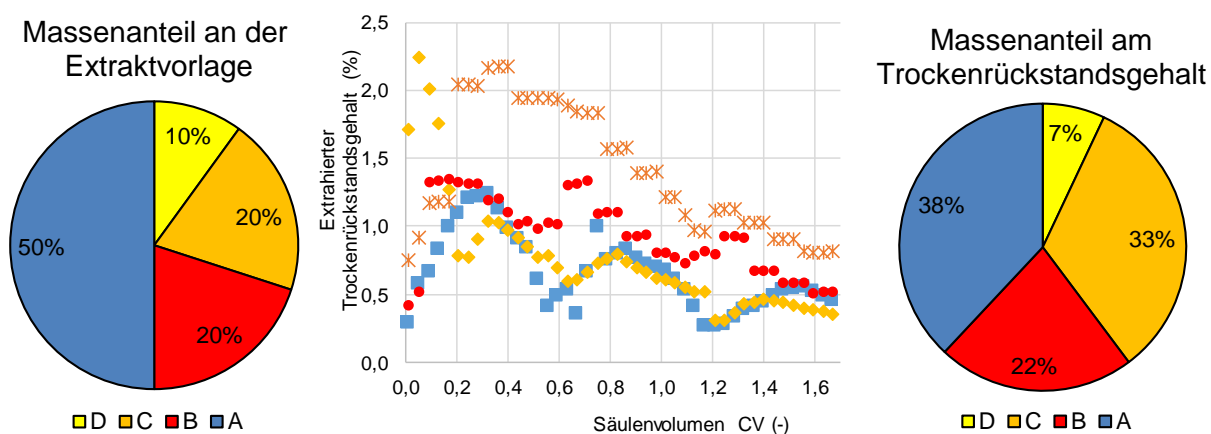


Abbildung 49: Vergleich der Massenanteile der Extraktionsvorlage und der Trockenmasseanteile einer komplexen Extraktionsmischung aus 4 Pflanzen (Material A, B, C, D).

Der Bewertung des Risikoeinflusses kann entsprechend direkt vom Anteil des Inhaltsstoffgehaltes am Gesamtextrakt abgeleitet werden.

Damit ist Komponente A, trotz eines Anteils von 50 % an der Extraktionsvorlage nur mit 38 % im Gesamtextrakt enthalten, während Komponente C, bei einem Anteil von 20 % an der Vorlage mit 32 % im Gesamtextrakt vorliegt. Die in **Abbildung 49** dargestellte Verteilung zeigt, dass Schwankungen des Extraktionsergebnisses von Komponenten A und B aufgrund des hohen Anteils im Trockenrückstand des Extraktes besonders kritisch sind. Diese Bewertung geht, zusammen mit den Einflussgrößen aus der Materialcharakterisierung, in die Risikobewertung für die Entwicklung einer Risikokontrollstrategie ein (vgl. **Kapitel 4.17**).

Die Produktion von Extrakten erfordert ein flüssiges Extraktionssolvent, dass eine ausreichende Löslichkeit für Zielkomponenten liefert und eine ausreichende Benetzbarkeit des Pflanzenmaterials zeigt. Die Auswahl eines geeigneten Lösungsmittels hat einen großen Einfluss auf die zuvor diskutierten Risikokategorien Selektivität, Produktivität und Ökologie.

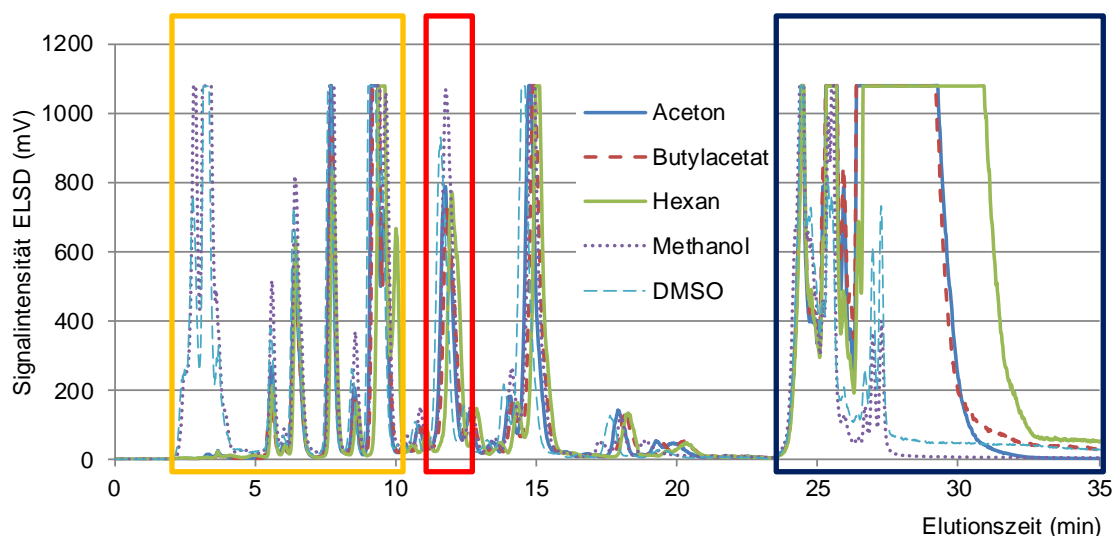


Abbildung 50: Inhaltsstoffprofile eines Pflanzenextraktes aus dem Lösungsmittelscreening (Zielkomponente rot, polare Fraktion gelb, unpolare Fraktion blau markiert).

In **Abbildung 50** sind Inhaltsstoffprofile, auch Fingerprints genannt, für verschiedene Lösungsmittel gezeigt, die den Einfluss der Lösungsmitheigenschaften auf die Selektivität zeigen. Die Zielkomponente eluiert bei ca. 12 Minuten von der HPLC-Säule und ist in rot markiert. Die Komponenten mit vergleichbarer Polarität, im Bereich von 5-15 Minuten, sind bis auf leichte Unterschiede in der Signalintensität, ebenfalls im Extrakt

enthalten. Deutliche Unterschiede treten allerdings bei stark polaren (in Gelb markiert) und stark unpolaren Inhaltsstoffen (Blau markiert) auf.

Die polaren Extraktionsmittel extrahieren eine Inhaltsstofffraktion, die bereits ab 3 Minuten eluiert und die in den Extrakten aus Hexan oder Aceton nicht nachgewiesen wird. Im Gegensatz dazu wird ab 27 Minuten eine ausgeprägte Fraktion an Inhaltsstoffkomponenten in den Extraktionsmitteln Hexan, Aceton und Butylacetat nachgewiesen, die in Methanol oder DMSO deutlich geringer ausgeprägt ist.

Im Kontext der Prozessentwicklung ist die Übersicht über verschiedene Extraktionsmittels sinnvoll, um einen umfassenden Überblick über die enthaltenen Inhaltsstofffraktionen zu erhalten. Zusätzlich müssen allerdings die prozesstechnischen Konsequenzen der Lösungsmittelentscheidung früh berücksichtigt werden. Die Nutzung von Aceton als Lösungsmittel bringt hohe sicherheitstechnische Auflagen mit sich, da Aceton, wie viele andere Lösungsmittel, zur Bildung von explosionsfähigen Gasgemischen neigt. Weitere Einschränkungen sind minimale Restgehalte an organischen Lösungsmitteln, die bei der Entsorgung des Pflanzenmaterials oder bei der Weiterverarbeitung des Produktes relevant sind.

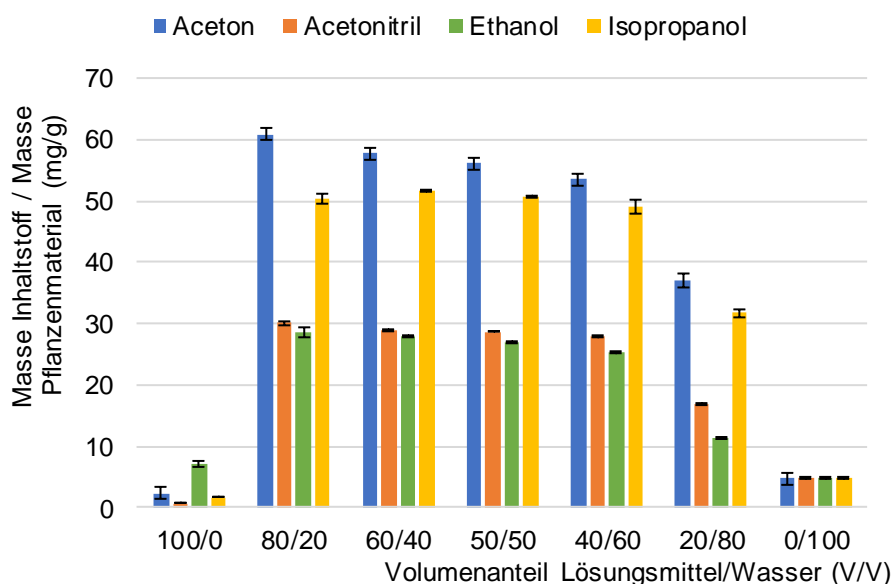


Abbildung 51: Solventscreensings für organisch/wässrige Lösungsmittel.

Ein Ansatz zur Vermeidung dieser Problematiken ist der Einsatz von Wasser oder eine vollständige Vermeidung von zusätzlichen Lösungsmitteln durch die Nutzung der Restfeuchte, die besonders in frischem Pflanzenmaterial enthalten

ist. Industriell ist zudem die Nutzung von Ethanol als organisches Lösungsmittel, auch in Mischung mit Wasser, weit verbreitet. Das Verhältnis von organischem Lösungsmittel und Wasser hat dabei einen deutlichen Einfluss auf die Extraktionsleistung des Lösungsmittels und ist in **Abbildung 51** für verschiedene volumetrische Mischungen an Lösungsmitteln dargestellt.

Die jeweils reinen organischen Solvents und reines Wasser zeigen im Vergleich eine deutlich verringerte Extraktionsleistung. Das Extraktionsverhalten bezogen auf den Inhaltsstoff im Bereich von 80 % bis 40 % organisches Lösungsmittel für Acetonitril, Ethanol und Isopropanol ist dabei annähernd konstant. Lediglich Aceton zeigt eine stärkere Abhängigkeit vom Wasseranteil und eine Abnahme des spezifischen, extrahierten Inhaltsstoffgehaltes von 60 mg auf 53 mg. Eine Verringerung des organischen Anteils unterhalb von 40 % bewirkt ein Einbrechen der Extraktionsperformance um ca. 40 %.

Ebenso wie bei der Charakterisierung des Rohmaterials ist eine Risikobewertung bezüglich der qualitätsrelevanten Risikofaktoren nur bei gleichzeitiger Betrachtung des Trockenrückstandsgehaltes und der Nebenkomponten möglich.

In **Tabelle 6** ist der Vergleich des Trockenrückstandsgehaltes und des Inhaltsstoffgehaltes dargestellt. Dabei wird deutlich, dass der Trockenrückstand in reinem Wasser deutlich besser extrahiert wird als in reinem Ethanol. Dieses Ergebnis zeigt die verschiedenen Einflussfaktoren, die für die Entwicklung einer optimalen Extraktionsmethode zu beachten sind.

Tabelle 6: Verhältnis von extrahierter Trockenmasse und Inhaltsstoffgehalt (Inhaltsstoff, ZK; Trockenrückstand, TR; Pflanzenmaterial, PM).

Proben- bezeichnung	Masse ZK (mg)	Masse TR (mg)	Masse ZK / Masse PM (mg/g)	Masse TR / Masse PM (mg/g)	Masse ZK / Masse TR (mg/mg)
EtOH/H ₂ O 100/0	17,97	157,94	7,14	62,78	0,11
EtOH/H ₂ O 50/50	67,75	843,48	26,98	335,91	0,08
EtOH/H ₂ O 0/100	12,00	596,89	4,79	238,00	0,02

Das Extraktionsergebnis ist nicht allein vom Aufschluss der Zellen und einer Auflösung der Matrix abhängig, denn in diesem Fall würde reines Wasser aufgrund des hohen Trockenrückstands eine deutlich bessere Ausbeute an Zielkomponente aufweisen.

4.8 Risikobewertung: Prozessparameter

Alle Einflüsse, die in einer frühen Stufe des Verarbeitungsprozesses auftreten, werden direkt an die anschließende und nachfolgende Prozessstufe weitergegeben. Die Quantifizierung dieser Effekte erfolgt im Rahmen der Prozessentwicklung und kann genutzt werden, um mögliche Prozessalternativen zu vergleichen und gegeneinander abzuwägen.

Die zunehmende Komplexität einer parallelisierten Prozessentwicklung wird bei der Betrachtung der methodischen Prozessentwicklung zur Extraktion, die in **Abbildung 52** gezeigt ist, deutlich. Die Suche nach einer optimalen Verarbeitungsstrategie für Pflanzenmaterial ergibt eine Auswahl von Optionen, die für die Prozessentwicklung in Betracht gezogen werden können.

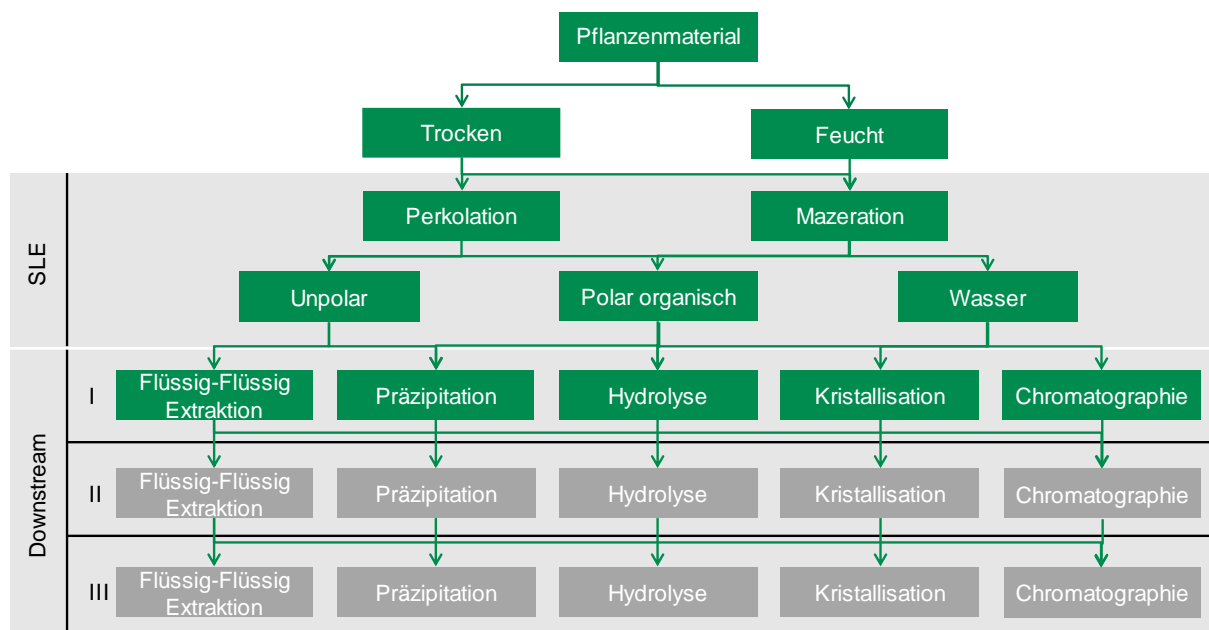


Abbildung 52: Vergleich von Prozessalternativen für die Verarbeitung von Pflanzenmaterial.

Die Parameter der Kategorie Material, die Partikelgrößenverteilung, Quellverhalten und Feuchtigkeit, die in **Abbildung 33** identifiziert sind, sind direkt von der vorhergehenden Verarbeitungsstufe der Erntenachbereitung abhängig und in **Kapitel 4.7** beschrieben. Die Einschätzung vieler Einflussgrößen des Materials ist direkt an das Verfahren der Verarbeitung und

deren Prozessparameter geknüpft. Im Folgenden wird der Einfluss dieser Parameter für die Mazeration und Perkolation, sowie mögliche Schritte zur Isolation von Reinstoffen beschrieben.

4.8.1 Mazeration

Die Mazeration als absatzweise betriebenes Extraktionsverfahren ist technisch einfach umzusetzen und ist als Extraktionsverfahren industriell weit verbreitet. Die dominierende Stofftransportlimitierung der Mazeration ist das Gleichgewicht zwischen Pflanzenpartikel und Extraktphase, sowie die Porendiffusion der Extraktstoffe aus den Partikeln in das Extraktionsmittel.

Die Auslegung einer Mazeration benötigt deshalb Daten zur Kinetik der Extraktion. Ein Beispiel für die Kinetik einer Mazeration für verschiedene Partikelgrößen ist in **Abbildung 53** dargestellt.

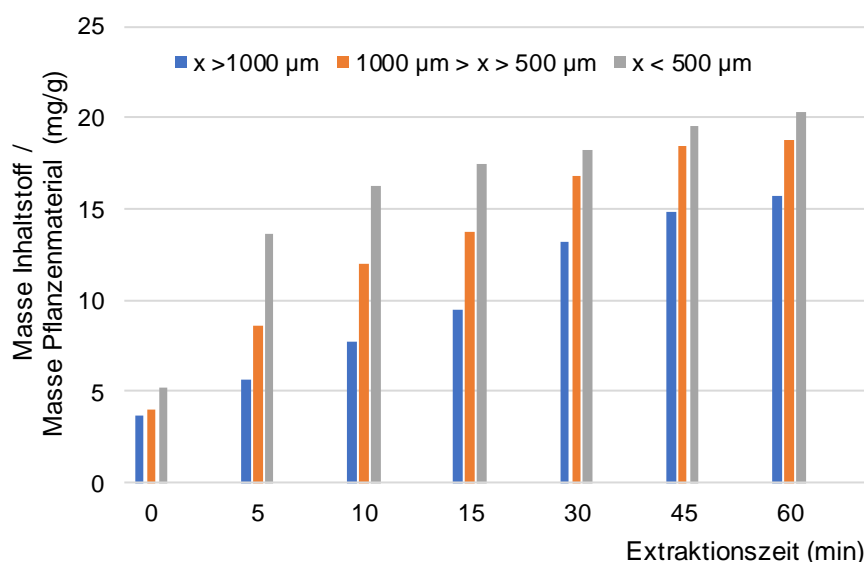


Abbildung 53: Abhängigkeit des Konzentrationsverlaufs einer Mazeration von der Partikelgröße des Pflanzenmaterials.

Die drei untersuchten Partikelgrößen liegen dabei über $1000 \mu\text{m}$ und kleiner $500 \mu\text{m}$ mit einer Fraktion zwischen $1000 \mu\text{m}$ und $500 \mu\text{m}$. Die $1000 \mu\text{m}$ Fraktion entspricht dabei einer typischen kommerziell erhältlichen Partikelgröße, während die kleineren Fraktionen den Einfluss einer zusätzlichen Mahlung demonstrieren. Der Verlauf der Mazeration über 60 Minuten zeigt deutlich, dass mit abnehmender Partikelgröße die benötigte Extraktionszeit signifikant zunimmt. So wird für kleine Partikel nach 45 Minuten annähernd ein Gleichgewicht erreicht, da die Zunahme der extrahierten Masse gegen null

strebt. Im Vergleich dazu erreicht die Partikelfraktion größer 1000 µm mit einer Ausbeute von knapp 15 mg/g eingesetztem Pflanzenmaterial 75 % weniger Ausbeute. Der Einsatz von Material mit abweichenden Partikelgrößenverteilungen zwischen verschiedenen Chargen, wie in **Abbildung 46** dargestellt, bei einer definierten Extraktionszeit stellt somit ein deutliches Risiko für das Extraktionsergebnis dar.

4.8.2 Perkolation

Die Perkolation ist als Verfahren nicht durch die Gleichgewichtslage zwischen Extraktionsmittel und Pflanzenmaterial limitiert, da das vorgelegte Material kontinuierlich mit unbeladenem Lösungsmittel durchströmt wird. Die Auswirkungen der Partikelgröße auf das Extraktionsergebnis bei ausreichender Verweilzeit ist entsprechend nicht so deutlich ausgeprägt wie in bei der Mazeration. **Abbildung 54** zeigt den direkten Vergleich von zwei Perkolationen mit Partikelgrößen von 4000 µm bis 1000 µm und 1000 µm bis kleiner 500 µm. Die Reduktion der Ausbeute liegt dabei bei lediglich 5 %.

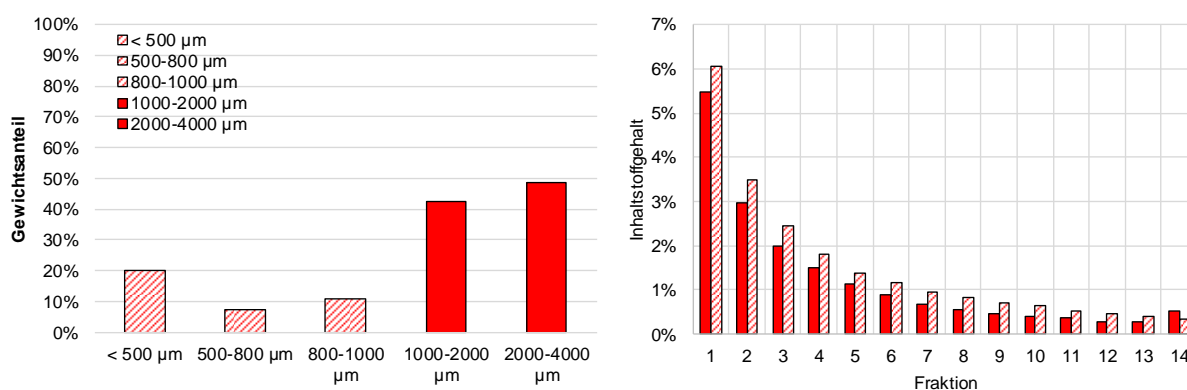


Abbildung 54: Einfluss der Partikelgröße auf die Ausbeute der Perkolation von Material B mit hohem und geringem Feinanteil.

Die Größe der eingesetzten Partikel limitiert den Einsatz der Perkolation, da bei sehr feinen Partikeln ein hoher Druckverlust auftritt, der durch die Solventförderung überwunden werden muss. Bei traditionellen Verfahren, die eine gravimetrische Extraktionsmittelförderung nutzen, besteht zudem ein Risiko durch die Bildung von Trockennestern. Moderne Perkulationsverfahren nutzen deshalb die automatische Solventverteilung bei einer aktiven Solventförderung gegen die Schwerkraft.

4.8.3 Pressurized hot water extraction (PHWE)

Eine Intensivierung der Extraktionsleistung der Perkolation ist durch den Einsatz von Temperatur möglich. Wird mit einem erhöhten Druck im Extraktionssystem gearbeitet, ist es möglich mit flüssigem Extraktionsmittel bei Temperaturen über dem atmosphärischen Siedepunkt zu extrahieren. Die Verweilzeit des Extraktionsmittels in der Säule limitiert die Kontaktzeit des Pflanzenmaterials mit dem heißen Solvent. Die Temperatur des Solvents ermöglicht einen intensiven Aufbruch des Pflanzenmaterials und führt zu einer verstärkten Löslichkeit von unpolaren Komponenten, die in Wasser bei Raumtemperatur nicht löslich sind.

Um den Einfluss der Temperatur ohne eine Überlagerung der temperaturunabhängigen Extraktion zu zeigen, kann der Extraktionsverlauf über den Aufheizvorgang fraktioniert und ausgewertet werden, wie in **Abbildung 55** gezeigt.

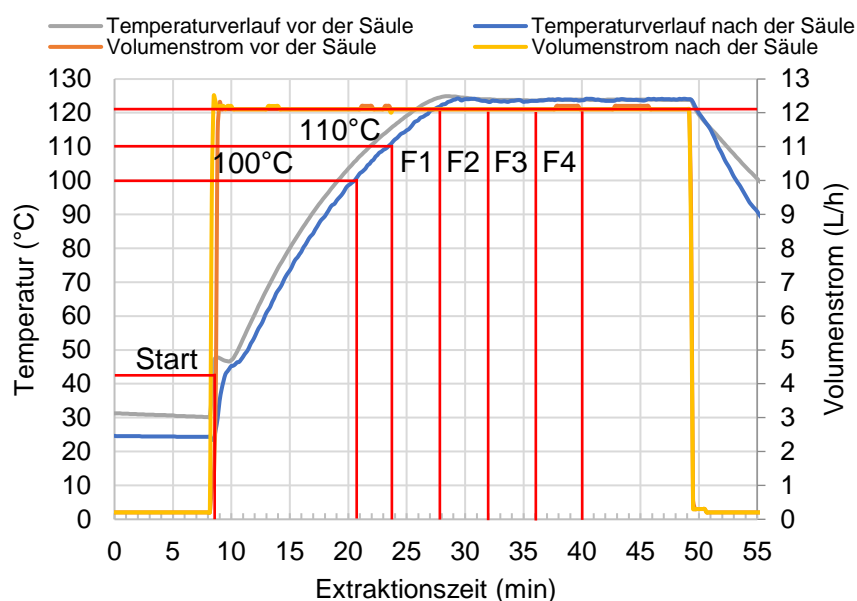


Abbildung 55: Versuchsansatz zur Bestimmung des Temperatureinflusses auf das Extraktionsergebnis der PHWE.

Der temperaturabhängige Einfluss auf die Extraktion ist im Vergleich der Extraktionsergebnisse in **Abbildung 56** und **Abbildung 57** zu sehen und in **Tabelle 7** zusammengefasst dargestellt. Die Extraktionen bei einer Flussrate von 2 CV/min zeigen eine deutlich geringere Ausbeute an Trockenrückstandsgehalt im Vergleich zu Extraktionen bei 1 CV/min, während der Gehalt der Zielkomponente auf einem ähnlichen Niveau bleibt.

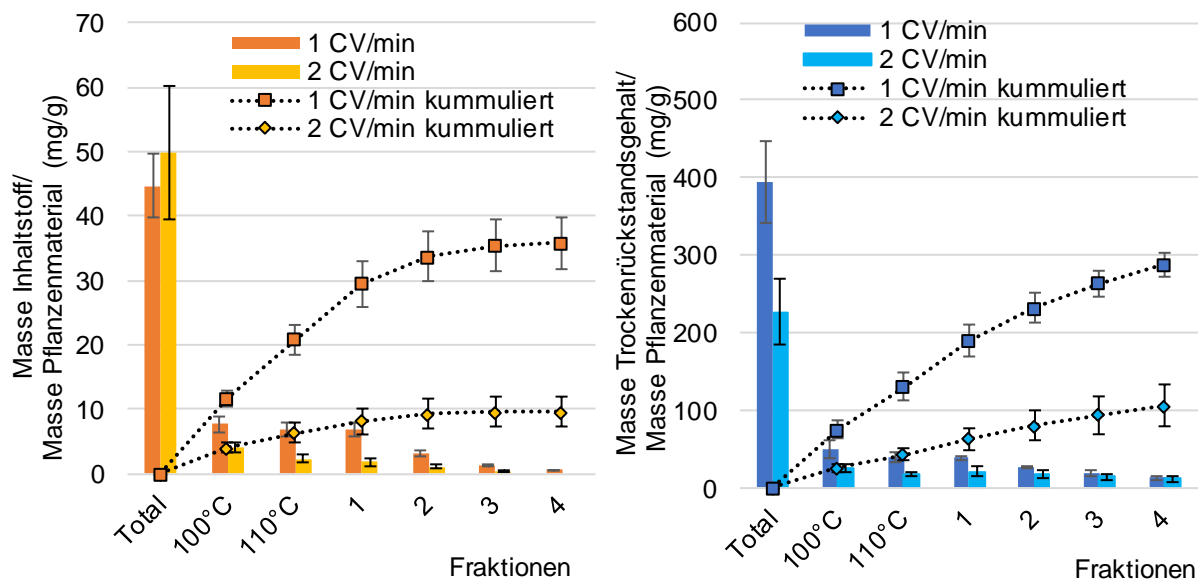


Abbildung 56: Einfluss der Verweilzeit des Extraktionsmittels auf das Extraktionsergebnis der PHWE.

Die Extrakte bei einer höheren Flussrate und somit geringerer Kontaktzeit des Extraktionsmittels ergeben eine 100 % höhere Reinheit von 22 % im Vergleich zur Referenz. Somit sind die Temperatur und die Flussrate kritische Parameter für die Selektivität des Prozesses und folglich die Qualität des Extraktes.

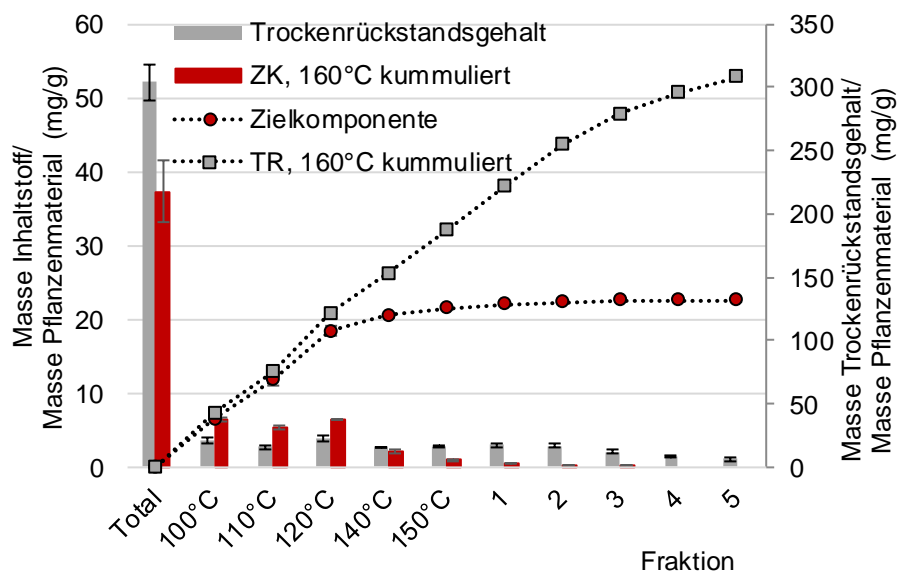


Abbildung 57: Einfluss der Temperatur des Extraktionsmittels auf das Extraktionsergebnis der PHWE.

Die Intensivierung der Extraktionsleistung bei höheren Temperaturen wird bei dem Vergleich der Extraktionen mit 120°C und 160°C deutlich. Die extrahierte Trockenmasse nimmt dabei von 300 mg/g auf 600 mg/g zu.

Tabelle 7: Einfluss der Prozessparameter der PHWE auf das Extraktionsergebnis, das Verhältnis von Zielkomponente und Trockenrückstandsgehalt und den Anteil der Zielkomponente am Trockenextrakt w_r .

Nr.	T (°C)	\dot{V} (L/h)	m_{ZK}/m_{PM} (mg/g)	m_{TR}/m_{PM} (mg/g)	w_r (%)
\bar{x}_{1+2}	120	6	44,69 $\pm 4,98$	393,87 $\pm 52,88$	11,63 $\pm 0,26$
\bar{x}_{3+4}	120	12	49,85 $\pm 10,28$	226,75 $\pm 41,51$	21,94 $\pm 0,52$
\bar{x}_{5+6}	160	6	37,33 $\pm 4,26$	608,95 $\pm 41,51$	6,15 $\pm 0,99$

Eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 200-250°C ermöglicht eine vollständige Auflösung des Pflanzenmaterials und einen Abbau der Cellulosen und des Lignins in die entsprechenden Oligomere. Die PHWE bietet deshalb besonderes Potential für den Einsatz in bioökonomischen Prozessen mit Kaskadennutzung der Biomasse.

4.8.4 Mechanische Trocknung und Extraktrückgewinnung

Das Extraktionsmittel muss nach Abschluss der Extraktionszeit vom Pflanzenmaterial abgetrennt werden, um das Extrakt zu gewinnen und weiter zu verarbeiten. Die Abtrennung von zurückgehaltenem Extrakt kann entweder mechanisch durch Pressung oder mit Hilfe von thermischer Energie erfolgen.

Wird getrocknetes Pflanzenmaterial im Rahmen der Extraktion eingesetzt, quillt dieses bei Kontakt mit dem Extraktionsmittel auf und hält Extrakt und Inhaltsstoffe zurück. Diese Extraktrückhaltung stellt ein Risiko für die Produktivität des Prozesses dar. Die Rückgewinnung des zurückgehaltenen Extraktes kann die Eigenschaften des Extraktes beeinflussen. Dieser Effekt kann durch die Untersuchung der Extraktrückgewinnung von ausgelaugtem Material bestimmt werden, wie in **Abbildung 58** dargestellt.

Die mechanische Rückgewinnung von Extrakt ist in der Lage 55 % \pm 5% der enthaltenen Flüssigkeit als abgepresstes Extrakt zurück zu gewinnen. Die verbleibenden 39 % können nur durch den Einsatz von thermischer Energie verdampft werden.

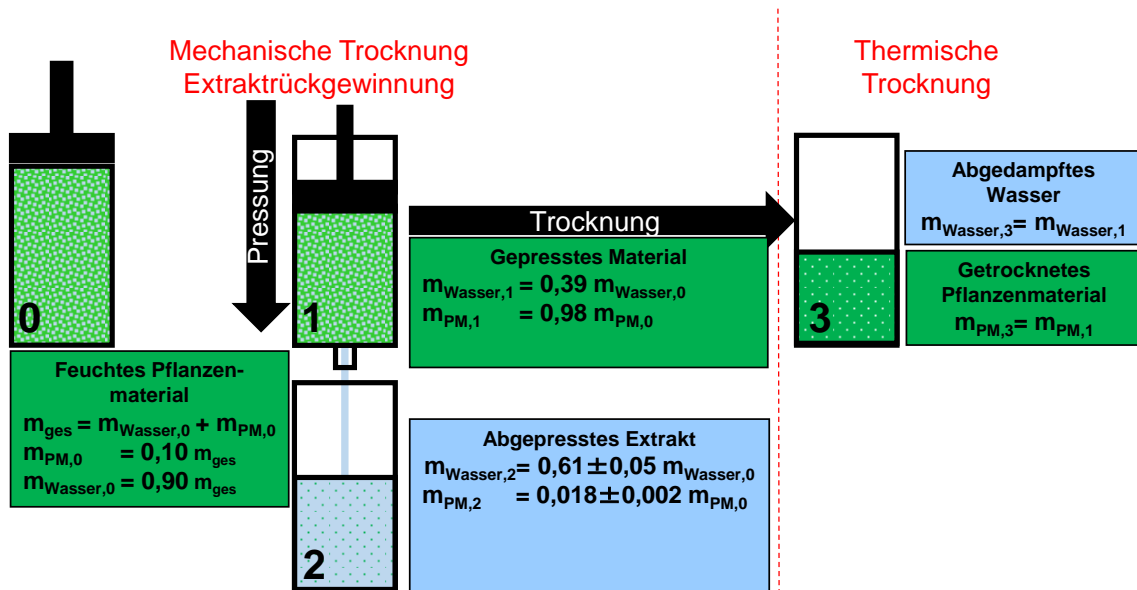


Abbildung 58: Vergleich von mechanischer und thermischer Extraktionsmittelrückgewinnung.

Dabei bleibt zu beachten, dass durch die mechanische Rückgewinnung 1,5 % des ausgelaugten Pflanzenmaterials im abgepressten Extrakt nachgewiesen werden können, was einem Trockenrückstandsanteil von 0,37 % entspricht. Werden bei einer typischen Extraktion 40 % des Pflanzenmaterials im Extrakt gewonnen, ergibt sich der Einfluss der mechanischen Extraktückgewinnung somit zu 5 % des Gesamtergebnisses der Extraktion.

4.8.5 Vergleich der Extraktionsverfahren

Im Rahmen der Prozessentwicklung müssen die verfügbaren Verfahren Mazeration und Perkolation verglichen werden, um ein optimales Verfahren zu finden. Eine allgemeine Voraussage der Eignung eines Verfahrens ist nur bei bekannten Materialparametern, wie Diffusion, Gleichgewicht und Stofftransport möglich. Die Bewertung der verfügbaren Prozessalternativen erfolgt anhand der Ausbeute und der erreichten Konzentrationen der Extrakte wie in **Tabelle 8** vergleichend dargestellt. Der Vergleich der Verfahren zeigt, dass die erschöpfenden Verfahren eine geringere Ausbeute erreichen als die organischen Extraktionen. Die Mazeration mit Methanol ermöglicht dabei mit 3,9 mg Zielkomponente pro eingesetztes Gramm Pflanzenmaterial die höchste Ausbeute.

Tabelle 8: Vergleich der erzeugten Extrakte. Die Angabe „Konzentration“ bezieht sich auf die Zielkomponente; „Ausbeute“ steht hier für Milligramm gewonnenes Zielprodukt pro Gramm trockenes Pflanzenmaterial.

Extraktionsmittel	Konzentration (g/L)	Ausbeute (mg/g)
Wässrige KOH	2,258 ± 0,076	16, 934 ± 0,558
Methanol	1,572 ± 0,031	3,914 ± 0,086
DMSO	1,447 ± 0,026	3,619 ± 0,076
Perkolation	0,181 ± 0,007	3,570 ± 0,140
Aceton	1,309 ± 0,018	3,275 ± 0,054
Hexan	1,301 ± 0,041	3,243 ± 0,111
Butylacetat	1,275 ± 0,118	3,180 ± 0,302
PHWE	0,060 ± 0,0053	1,486 ± 0,134

Allerdings ermöglicht die methanolische Extraktion 75% geringere Ausbeuten im Vergleich mit der Extraktion mit wässriger Kaliumhydroxidlösung. Die Integration einer alkalischen Hydrolyse in den Extraktionsschritt intensiviert somit die Nutzung des Pflanzenmaterials.

4.8.6 Umwandlung von Extraktbestandteilen

Nicht immer liegen die Inhaltsstoffe im Pflanzenmaterial im natürlichen Zustand direkt in einer Form mit hoher Aktivität vor. Die Umwandlung der Nebenkompontenten, die beispielsweise in acetylierter, glykolisierter oder ähnlicher Modifikation im Pflanzenmaterial enthalten sind, kann gegebenenfalls die Ausbeute deutlich erhöhen.

Im betrachteten Fall ist die Verseifung der Zielkomponente ein notwendiger Schritt, da das Zielprodukt in acetylierter Form vorliegt. Das Chromatogramm der unverseiften Extrakte ist in **Abbildung 59** dargestellt. Die Zielkomponente ist in rot markiert. Es lässt sich erkennen, dass der Doppelpeak im nicht-hydrolysierten Extrakt zu einem Peak im hydrolysierten Extrakt addiert wird. Dieser Zusammenhang ergibt sich daraus, dass im Pflanzenmaterial ein kleiner Teil des Inhaltsstoffes natürlich in der erwünschten Form vorliegt. Nach der Hydrolyse lässt sich in der HPLC keine weitere Vorstufe des Inhaltsstoffes nachweisen. Im Bereich von 25 bis 35 min finden sich im nicht-hydrolysierten Extrakt die unpolaren Anteile, die in der Mazeration extrahiert werden. Im Chromatogramm des hydrolysierten Extrakts ist diese Fraktion nicht mehr

vorhanden. Stattdessen findet sich eine vergleichbare Fraktion im Retentionszeitbereich von 3 bis 10 min.

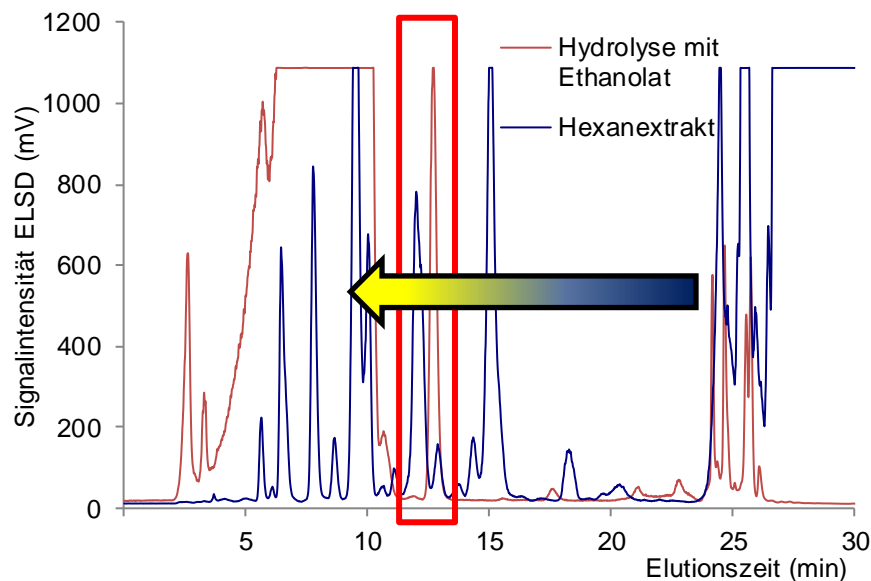


Abbildung 59: Vergleich der Chromatogramme des nicht-hydrolysierten Hexanextrakts (blau) mit dem hydrolysierten Extrakt (rot). (Die Zielkomponente hat eine Retentionszeit von etwa 13 Minuten und ist rot markiert).

Im linken Bild von **Abbildung 60** ist das Extrakt nach 4 Stunden dargestellt. Es bilden sich zwei Phasen, eine Feststoff- und eine Extraktphase. Die Feststoffphase besteht aus dem bisher nicht gelösten Pflanzenmaterial.



Abbildung 60: Mazeratorinhalt nach beendeter Extraktion und präzipitiertes Extrakt, links: unvollständige Verseifung, rechts: vollständige Verseifung.

Wird das Extrakt anschließend eine längere Zeit gelagert oder die Extraktion länger durchgeführt, ist es möglich, das Pflanzenmaterial in der Lösung vollständig zu lösen. Die Flüssigphase ist intensiv braun, fast schwarz gefärbt. Die Viskosität des Extraktes ist im Vergleich zum unbeladenen Lösungsmittel signifikant erhöht. In Verbindung mit Wasser schäumt das Extrakt. Diese Eigenschaften müssen als Ausgangsparameter für weitere Prozessschritte beachtet werden. Der Umsatzgrad ist dabei eine Risikogröße für die Bewertung der Produktivität des Prozesses. Gleichzeitig beeinflusst die Hydrolyse die Selektivität der anschließenden Prozessschritte.

Die Bewertung des Umsatzgrades kann durch Probenahme und Präzipitation des Extraktes erfolgen, wie im rechten Bild von **Abbildung 60** dargestellt und kann anschließend optisch bewertet werden. Das unvollständig verseifte Extrakt besteht aus drei Phasen. Die erste Feststoffphase hat eine geringere Dichte als das Extrakt und treibt auf der Flüssigphase auf. Die zweite Feststoffphase sedimentiert. Im vollständig verseiften Extrakt ist die Flüssigphase klar und hellgrün gefärbt. Das Präzipitat ist deutlich heller und sandfarben. Im vollständig verseiften Extrakt existiert keine leichte Feststoffphase, die auf der Flüssigphase treibt. Zusätzlich zur optischen Bewertung kann der Fortschritt der Hydrolyse durch eine HPLC-Messung quantifiziert werden.

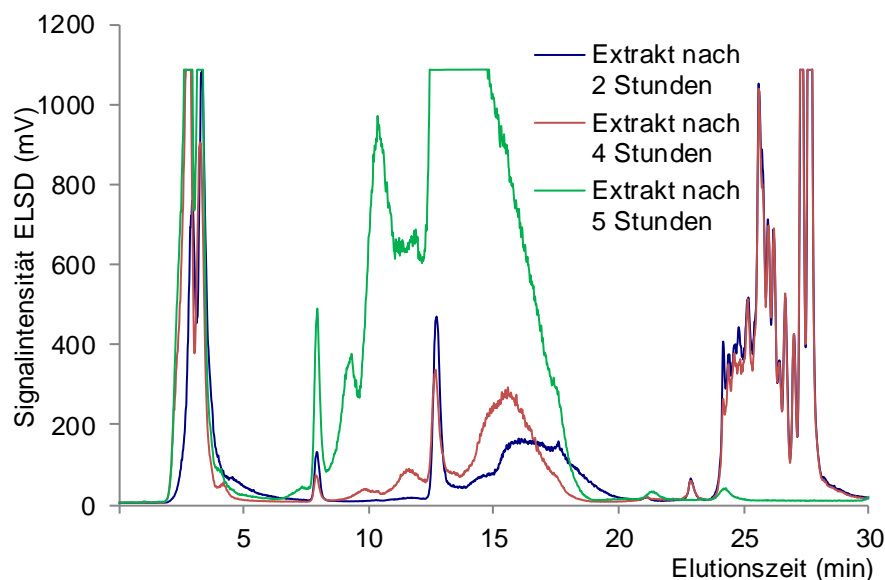


Abbildung 61: Einfluss der Mazerationszeit auf das Inhaltsstoffprofil der Extrakte nach anschließender Verseifung.

In **Abbildung 61** sind die Chromatogramme, die während der Extraktion gemessen wurden, dargestellt. In den Chromatogrammen nach zwei und vier

Stunden Extraktionszeit findet sich ein großer Anteil unverseifter unpolarer Komponenten, die in einer Fraktion ab etwa 24 Minuten eluieren. Dieser Anteil ist nach fünf Stunden Extraktionszeit vollständig abgebaut. Im Chromatogramm des Extrakts nach zwei Stunden finden sich erste Produkte der Verseifung ab einer Retentionszeit von 13 Minuten.

Der Anteil dieser verseiften Fettsäuren nimmt nach vier Stunden leicht, nach fünf Stunden deutlich zu. Die Konzentration der Zielkomponente lässt sich nach 5 Stunden Extraktionszeit nicht mehr chromatographisch bestimmen, da die verseiften Anteile die Zielkomponente überdecken. Durch die Überlagerung der Zielkomponente mit den Nebenkomponten schwankt die Höhe der Peaks stark, wodurch sich eine große Unsicherheit für die Messergebnisse ergibt. Die Konzentration nach zwei Stunden ergibt sich zu $1,8 \pm 0,29$ g/L, nach vier Stunden zu $1,4 \pm 0,52$ g/L.

Die Extraktion ist bei einer möglichst hohen Temperatur durchzuführen, da es sonst zu einer unvollständigen Verseifung des Materials kommen kann. Die hohe Viskosität muss bei der Kontrolle des Leistungseintrages zur Durchmischung berücksichtigt werden. Durch intensives Dispergieren, beispielsweise mit Hilfe einer Dispergierscheibe, kann das Pflanzenmaterial vor der Extraktion Diffusionswege verkürzen und Reaktionsedukte besser zugänglich machen. Die Beaufschlagung des Reaktorkessels mit Überdruck ermöglicht eine Steigerung der Extraktionstemperatur über den Siedepunkt von Wasser. Bei 2 bar ist beispielsweise eine Extraktionstemperatur von 120°C möglich.

4.8.7 Präzipitation von Extraktbestandteilen

Ziel des Versuchs ist es, ein optimales Fällungsmittel für die Präzipitation zu finden. Das Ergebnis der Versuche wird durch die Analyse der Proben mittels HPLC ermittelt.

In den ELSD-Chromatogrammen (**Abbildung 62**) lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Einsatz der verschiedenen Salze feststellen. Betrachtet man jedoch die DAD-Messungen (**Abbildung 63**) bei 205 nm zeigt sich, dass durch Calciumchlorid und –acetat ein größerer Anteil der polaren Nebenkomponten gefällt wird als durch die Zugabe von Calciumbromid oder –iodid. Die absteigende Fällungseffizienz von Acetat, Bromid und Iodid lässt sich durch die kosmotrope Wirkung der Salze erklären.

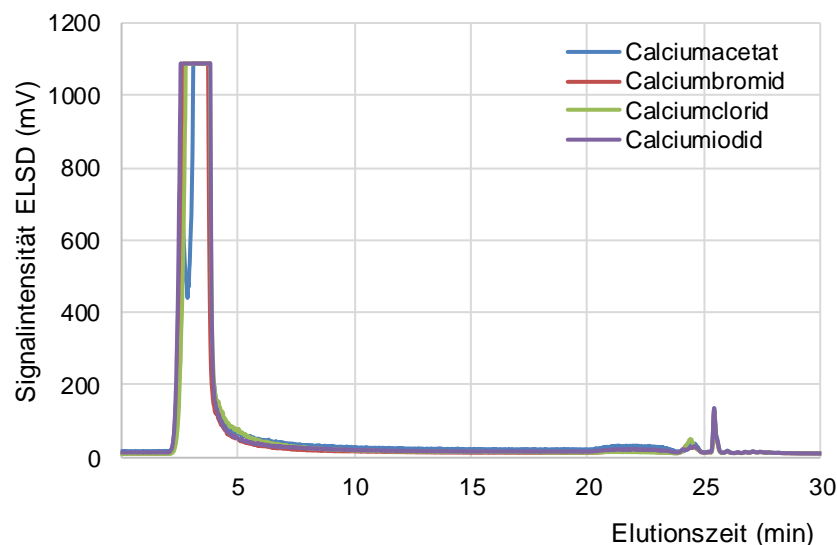


Abbildung 62: ELSD-Chromatogramm aus dem Überstand des Salzscreenings.

Die chaotrope Wirkung von Calciumiodid stabilisiert eher unpolare Verbindungen in der Lösung, was zur Fällung der polaren Komponenten führt. Die kosmotrope Wirkung von Acetat und Bromid führen zu einer Stabilisierung von polaren Komponenten, wodurch sich eine höhere Konzentration im Überstand zeigt.

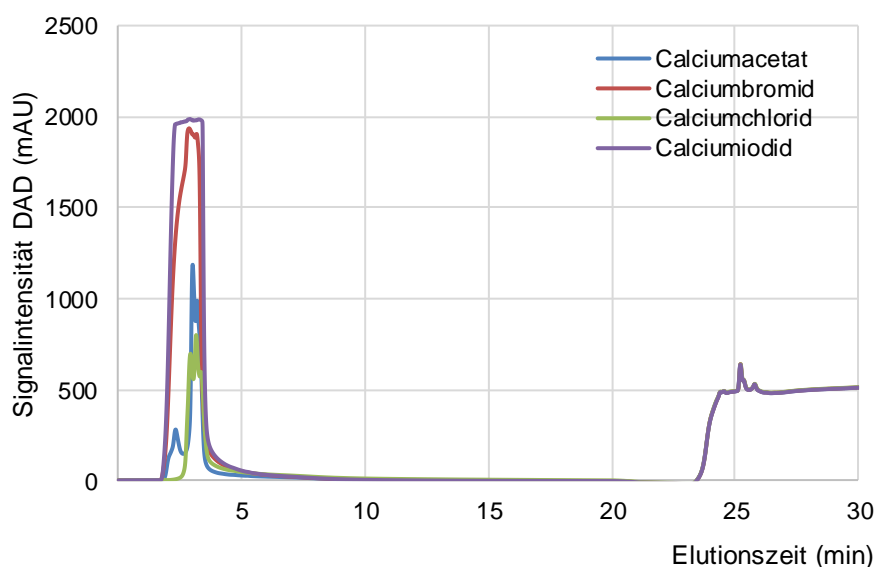


Abbildung 63: DAD-Chromatogramm bei 205 nm aus dem Überstand des Salzscreenings.

Auf Grundlage dieser Argumentation ist zu erwarten, dass Calciumchlorid aufgrund seiner kosmotropen Eigenschaften zwischen Calciumbromid und –acetat liegt. Es zeigt sich jedoch, dass Calciumchlorid die höchste

Fällungseffizienz besitzt. Das deutet darauf hin, dass der vollständige Mechanismus dieser Fällung nicht durch die Hofmeistereffekte erklärt werden kann. Calciumacetat und Calciumchlorid zeigen den geringsten Anteil an gefällten Nebenkomponenten. In den nachfolgenden Waschschritten mit Wasser werden die gefällten polaren Nebenkomponenten entfernt.

Nach vollständiger Verseifung kann im Überstand der Präzipitation keine Zielkomponente nachgewiesen werden. Aus etwa 1400 mL Extrakt werden 943,5 g Präzipitat erhalten, wobei das verbliebene Pflanzenmaterial vor der Präzipitation nicht entfernt werden muss.

Zusätzlich zu der Bewertung der Fällungseffizienz ist eine Strategie zur Prozesskontrolle der Präzipitation für die Vermeidung von Prozessschwankungen von Nöten. Eine Möglichkeit ist die Definition des Endpunktes der Präzipitation durch Charakterisierung des Trübungsverlaufes. Aus dem zeitlichen Verlauf des zugegebenen Volumens an CaCl_2 -Lösung für die Präzipitation ergibt sich, die in **Abbildung 64** dargestellte, Auslauffunktion der Bürette, die für die Charakterisierung der Präzipitation eingesetzt wird. Mit Hilfe der Auslauffunktion kann das benötigte Volumen an CaCl_2 -Lösung aus dem zeitlichen Trübungsverlauf bestimmt werden.

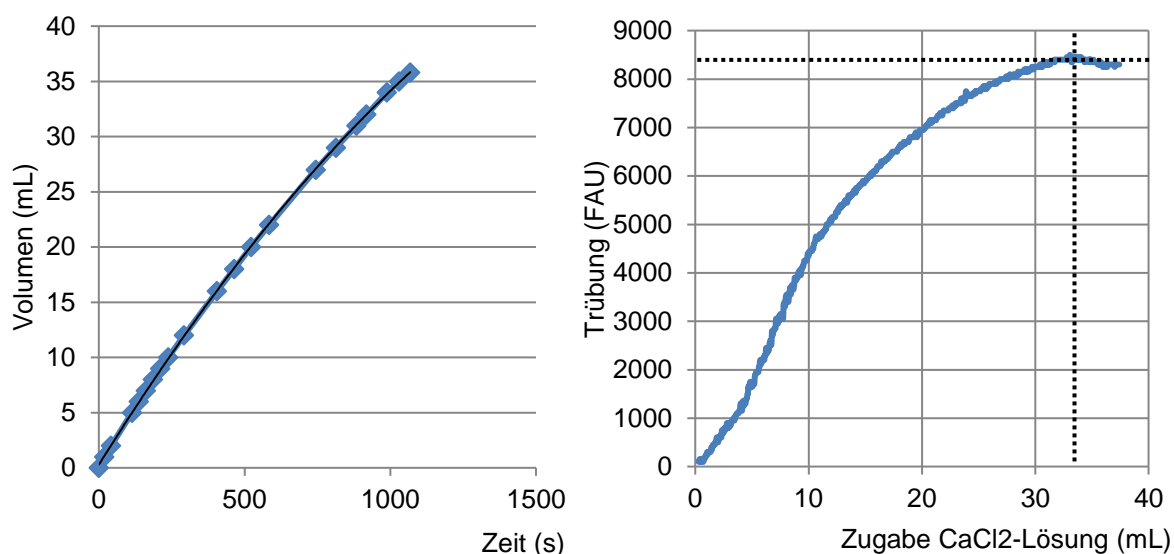


Abbildung 64: Auslauffunktion der Bürette (links) und Trübungsverlauf (rechts).

Zur Kontrolle der Prozessbedingungen kann in diesem Verfahrensschritt die Trübung überwacht werden, um eine optimale Zugabe an CaCl_2 -Lösung zu gewährleisten.

4.8.8 Extraktion des Präzipitats

Das in der Verseifung erzeugte Produkt wird in der Fällung von einem Teil der Farbstoffe und anderen NebenkompONENTEN, die in **Abbildung 63** im Bereich der polaren Komponenten eluieren, befreit. Die Zielkomponente muss mit Hilfe eines geeigneten Lösungsmittels aus dem Präzipitat zurückgewonnen werden.

Die entstandenen Waschlösungen sind intensiv gelb (Wasser, Methanol) bis grün (Ethylacetat) gefärbt. Die Chromatogramme der Waschlösungen sind in **Abbildung 65** dargestellt. In der wässrigen Waschlösung lässt sich keine Zielkomponente nachweisen. Es wird eine polare Fraktion gelöst, die mit Totzeit die Säule verlässt. Durch Ethylacetat wird die Zielkomponente ausgewaschen, außerdem wird eine Fettfraktion mit einer Retentionszeit von 26 Minuten gelöst. Methanol löst ebenfalls die Zielkomponente, als NebenkompONENTE wird die gleiche polare Fraktion wie durch Wasser gelöst. Die Konzentration der Zielkomponente liegt in der methanolischen Waschlösung bei $0,466 \pm 0,003$ g/L in der Ethylacetatwaschlösung bei $0,562 \pm 0,0001$ g/L.

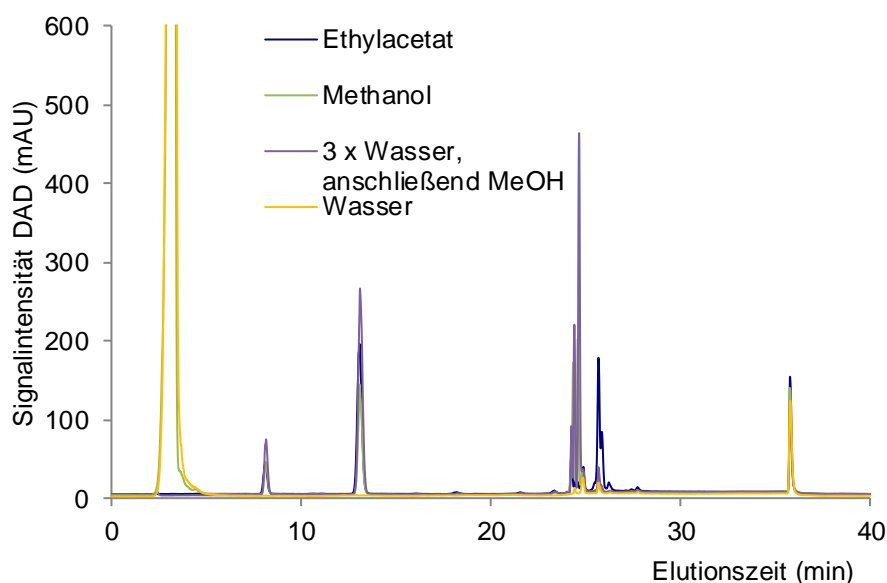


Abbildung 65: Vergleich der Chromatogramme verschiedener Waschlösungen.

Die geringere Konzentration der Zielkomponente in Methanol entsteht durch die hohe Löslichkeit des überschüssigen Fällungssalzes CaCl_2 in Methanol. Eine optimale Rückgewinnung muss entsprechend die Extraktion der polaren und unpolaren NebenkompONENTEN vermeiden und die Konzentration des Fällungssalzes minimieren.

Um die Lösung des CaCl_2 durch Methanol zu verhindern und die polare Nebenkomponentenfraction zu entfernen, wird das Präzipitat vor dem methanolischen Waschschrift in einem dreistufigen Waschschrift mit Wasser gewaschen. Der Fortschritt des Waschvorganges kann durch die Messung der Leitfähigkeit in der Waschlösung überprüft werden, die im ersten Waschschrift von 15,47 mS/cm auf 9,13 mS/cm abnimmt. In der so hergestellten methanolischen Waschlösung liegt die Konzentration der Zielkomponente bei $0,681 \pm 0,006$ g/L. In einem zweiten Waschschrift mit Methanol lassen sich noch $0,171 \pm 0,007$ g/L Zielkomponente nachweisen. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 80,2 % für den Waschschrift. Die Leitfähigkeit kann zur Kontrolle des verbleibenden Salzgehaltes des Präzipitates genutzt werden.

4.9 Zusammenfassung der experimentellen Risikobewertung

Die experimentelle Prozessentwicklung im Labormaßstab belegt die Machbarkeit des entworfenen Prozesses und zeigt mögliche Alternativen auf, deren Vor- und Nachteile gegeneinander abgewogen werden müssen. Dabei müssen die Risikokennzahlen zu Selektivität, Produktivität und Ökologie des Prozesses gegenübergestellt werden. Zusammenfassend ergibt sich der in **Abbildung 66** grün hinterlegte Prozess aus der experimentellen Prozessentwicklung.

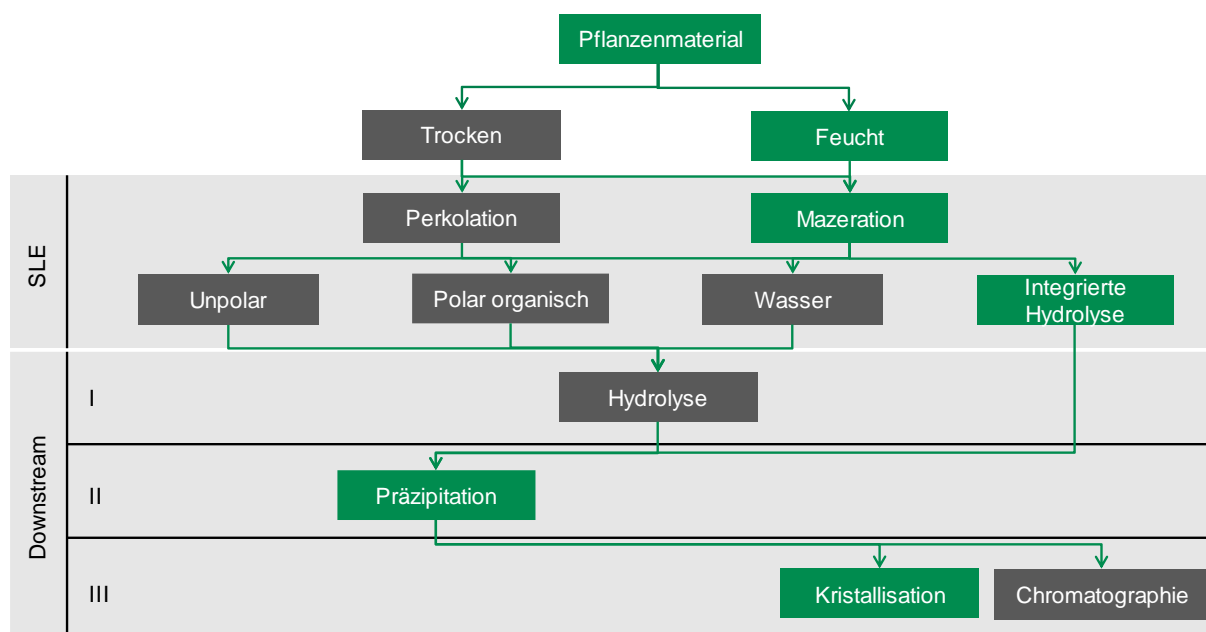


Abbildung 66: Zusammenstellung möglicher Prozessalternativen.

Die Verwendung von feuchtem Pflanzenmaterial macht eine zusätzliche Trocknung überflüssig und ermöglicht eine gute Benetzung für den

daraufliegenden, wässrigen Extraktionsschritt. Die Einsparung der Trocknung reduziert die Risiken bezüglich der Produktivität und die ökologischen Auswirkungen. Die Struktur des Pflanzenmaterials, wie in **Abbildung 60** gezeigt, stellt ein Risiko für eine Perkolation dar. Zudem ermöglicht die wässrige Mazeration, im Vergleich zur organischen Extraktion eine höhere Selektivität im Bezug zu den unpolaren Extraktfraktionen. Die Präzipitation mit Calciumchlorid ermöglicht eine effiziente Fällung der Zielkomponenten. Durch die Kontrolle der Leitfähigkeit der wässrigen Waschlösung kann zudem eine konzentrierte Rückextraktion der Zielkomponenten erfolgen und der Einfluss des Risikofaktors der Salzkonzentration kontrolliert werden.

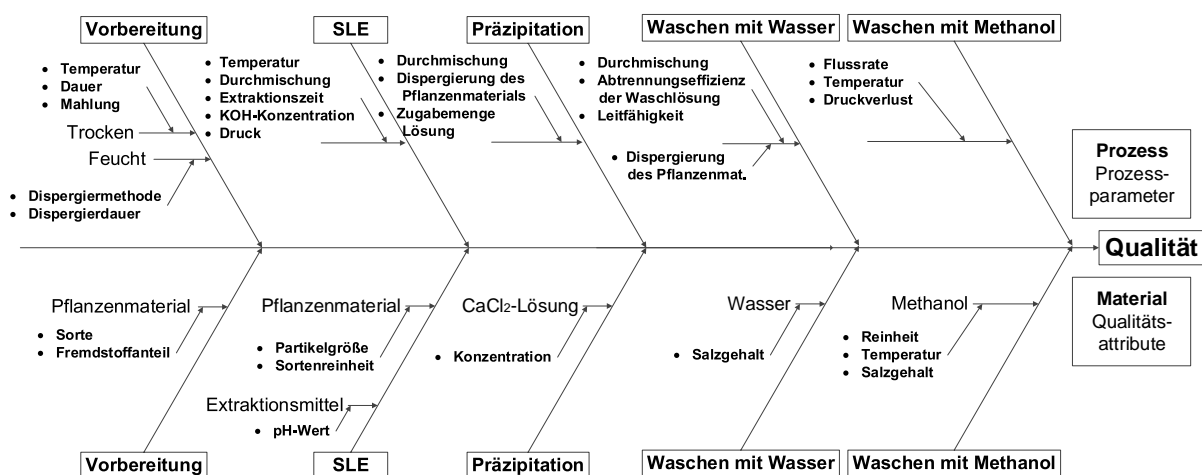


Abbildung 67: Ishikawa-Diagramm zur Identifikation kritischer Parameter in dem entwickelten Prozess.

Ansatzpunkte für eine Kontrollstrategie sind in **Abbildung 67** dargestellt:

- Die Reaktionsbedingungen während der Hydrolyse und der Leistungseintrag müssen kontrolliert werden.
- Die Konzentration der Präzipitationslösung sowie die kontrollierte Zugabe sind qualitätsrelevante Parameter, die durch die Messung der Trübung überwacht werden können.
- Ein Waschen des Präzipitates zur Reduktion der Salzfracht ist ein wichtiger Schritt zur Optimierung der Prozessrobustheit, der durch Überwachung der Leitfähigkeit kontrolliert werden kann.
- Die Konzentrationsdifferenz zwischen Neben- und Zielkomponente zeigt, dass eine Trennung der Komponenten durch eine mehrstufige Kristallisation möglich ist.

Eine Kontrollstrategie erfordert die Definition von Design-Spaces, die die Einflussgrößen aller Prozessschritte umfasst. Die dargestellte, große Anzahl

der Parameter aus den Kategorien Material, Prozess und Equipment und die Anzahl der entwickelten Prozessschritte, von Vorbereitung über Extraktion und Downstream verdeutlichen den Aufwand einer rein experimentellen Prozesscharakterisierung.

Ein wichtiger Teil des entwickelten Ansatzes dieser Arbeit bilden deshalb physiko-chemische Modelle, die einen wertvollen Beitrag zu Risikobewertung und Evaluierung und zur Entwicklung einer Kontrollstrategie leisten.

Dieser Ansatz ist in **Abbildung 68** zusammenfassend dargestellt.

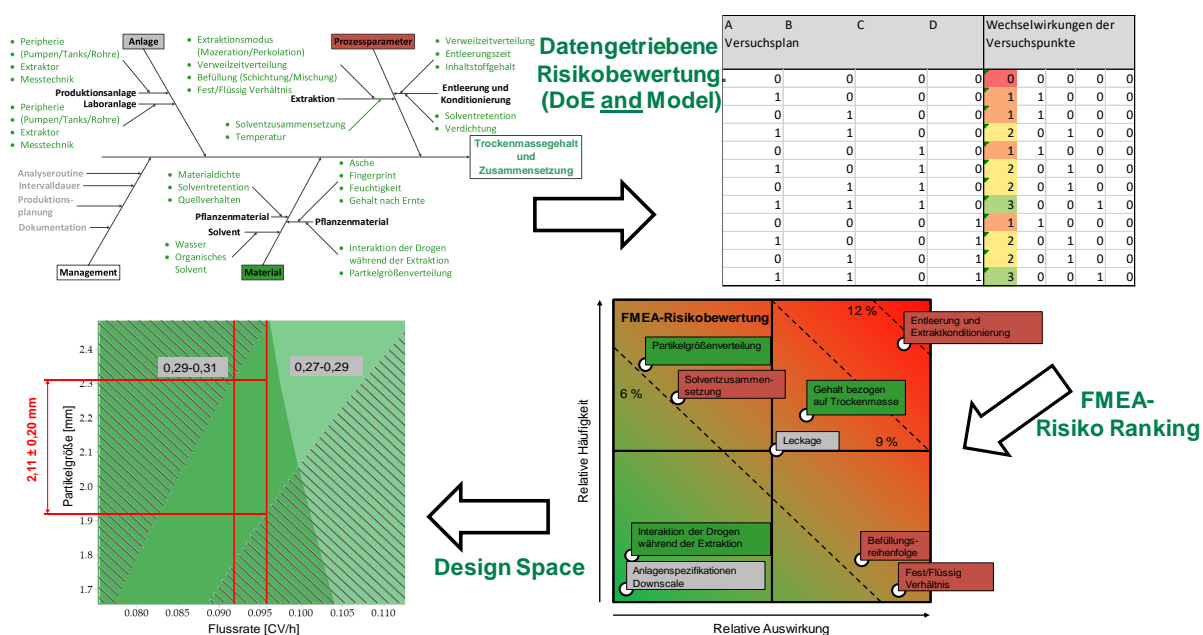


Abbildung 68: Schematischer Ablauf der Prozessentwicklung basierend auf Modell und Experiment.

Das Verständnis von Stofftransporteffekten, einschließlich Gleichgewichten und Stofftransferkinetik in Kombination mit charakterisierten Rohstoffeigenschaften und der Fluidodynamik des Extraktionsequipments kann zur Entwicklung eines physikalisch-chemischen Prozessmodells genutzt werden. Diese Modelle können, wenn sie konsequent validiert sind, zur Risikobewertung und Entwicklung einer Kontrollstrategie genutzt werden.

4.10 Modellentwicklung und -validierung

Modelle sind ein wertvolles Werkzeug zur Beschreibung von Trenaufgaben und der Auswirkungen der Anpassung von Prozessparametern auf die Qualität, wenn sie ordnungsgemäß validiert sind. Der Arbeitsablauf für die Modellvalidierung, wie in **Abbildung 69** dargestellt, definiert Meilensteine im

Verlauf der Modellentwicklung, um eine korrekte Implementierung des Massentransfers und geschlossenen Massen- und Energiebilanzen sicherzustellen.

Der beschriebene Arbeitsablauf hilft, die Modellentwicklung transparent darzustellen, und führt Kontrollpunkte und Entscheidungskriterien ein, um den aktuellen Zustand des Modells zu beurteilen.

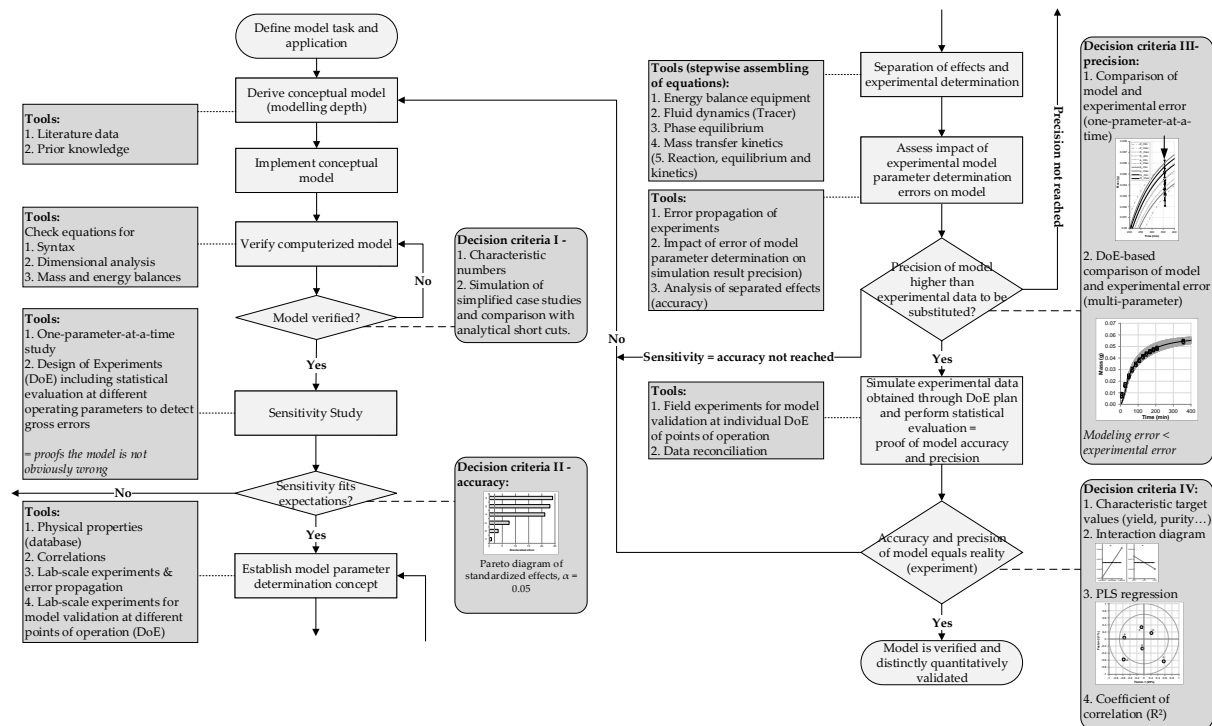


Abbildung 69: Workflow der Modellvalidierung angelehnt an [Sixt 2018d].

Mit Dampfdestillationsverfahren werden u.a. ätherische Öle hergestellt. Die meisten Methoden und Modelle, die derzeit zur Beschreibung solcher Prozesse verwendet werden, beschränken sich auf einen signifikanten Massentransfereffekt, z.B. Diffusion, und lassen die Verdampfung des Öls oder das individuelle Extraktionsverhalten der verschiedenen im ätherischen Öl enthaltenen Komponenten außer Acht. Die Zusammensetzung des ätherischen Öls ist jedoch eine der dominierenden Qualitätseigenschaften, weshalb die Berücksichtigung der individuellen Komponenten eine wichtige Anforderung an ein Prozessmodell darstellt.

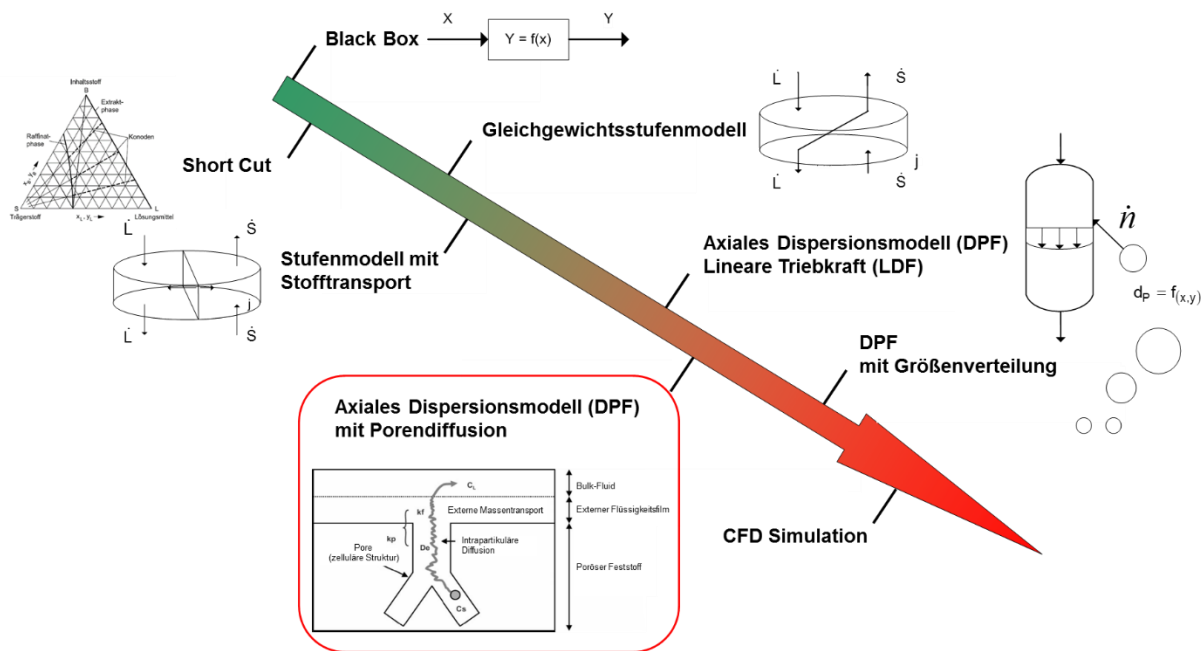


Abbildung 70: Modellierungstiefen der Pflanzenextraktion vgl. [Roth 2020].

Wie zuvor in **Abbildung 70** zusammengefasst, können Grundoperationen in verschiedenen Detailstufen modelliert und zur Prozesskontrolle und -charakterisierung verwendet werden. Selbst komplexe Prozesse, wie z.B. die Dampfdestillation, oder Kombinationen aus verschiedenen Grundoperationen können zu optimierten vollständigen Prozessketten verbunden werden.

Der physikalisch-chemische Modellansatz kann verwendet werden, um das Extraktionsverhalten verschiedener Komponenten des ätherischen Öls zu verfolgen, wobei gemessene Modellparameter, d.h. Dampfdruckdiffusionskoeffizienten oder Fest-Flüssig-Gleichgewichte, verwendet werden. Diese Parameter sind unabhängig vom Maßstab der Extraktion, abgesehen von der Fluidodynamik, die die Durchführung von Scale-up-Studien ermöglicht.

4.10.1 Definition des Modellraumes

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Modell besteht aus 5 Bilanzräumen. Diese 5 Bilanzräume sind in **Abbildung 71** dargestellt.

Im ersten Bilanzraum wird die Extraktion des ätherischen Öls aus dem Pflanzenpartikel beschrieben. Der zweite Bilanzraum steht für die das Partikel umgebende Wasserschicht. Im dritten Bilanzraum wird eine während der Dampfdestillation entstehende Ölschicht abgebildet. Der vierte Bilanzraum repräsentiert die Grenzschicht zwischen Wasserfilm und Gasphase. Im fünften

Bilanzraum wird der Abtransport der Komponenten in der Gasphase beschrieben. Auf die Stoff- und Wärmetransportvorgänge in den einzelnen Bilanzräumen wird in den nachfolgenden Kapiteln näher eingegangen.

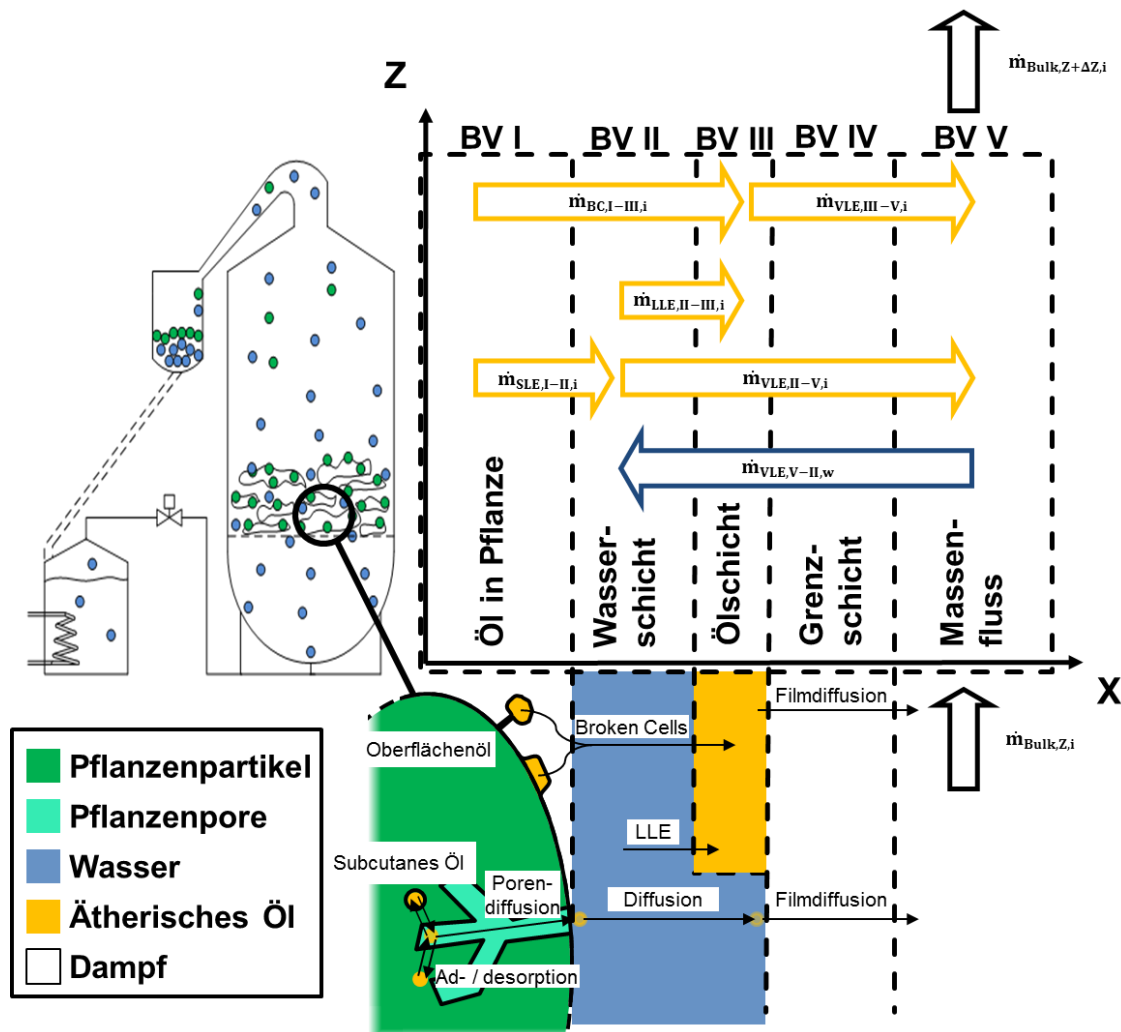


Abbildung 71: Bilanzvolumen (BV) der Wasser- und Dampfdestillation nach [Roth 2020].

4.10.2 Extraktion aus dem Partikel

Die Extraktion aus dem Partikel wird im ersten Bilanzraum beschrieben. Dabei ist zu beachten, dass es im Pflanzenreich je nach Aufgabe des ätherischen Öls verschiedene Speicherorte gibt [Harrewijn 2000]. Dies ist auch bei Kümmel (subcutan) und Lavendel (oberflächlich) erkennbar. Die unterschiedlichen Speicherorte führen zu zwei Extraktionswegen aus dem Partikel. Liegt das ätherische Öl im Partikel verteilt (subcutan) vor, wird es im Wasser gelöst und diffundiert aus dem Partikel heraus [Kaßing 2012a, Milojević 2008]. Zur Beschreibung der Diffusion wird das Porendiffusionsmodell verwendet. Das Fest-Flüssig-Gleichgewicht ist durch eine maximale Löslichkeit limitiert. Die

Limitierung drückt dabei die schlechte Wasserlöslichkeit der ätherischen Öle aus.

Wenn das ätherische Öl in Oberflächenhärchen (oberflächlich) vorliegt, kann die Extraktion des ätherischen Öls durch den Aufschluss der Pflanzenhärchen beschrieben werden. Das Öl bildet in diesem Fall eine auf dem Wasser schwimmende Ölschicht [Cerpa 2008, Denny 1979]. Die Anzahl der zerstörten Pflanzenhärchen und somit der freigewordene Ölmassenstrom $\dot{m}_{BC,I-III,i}(z,t)$ wird nach Formel (26) mit einer Kinetik erster Ordnung beschrieben.

$$\dot{m}_{BC,I-III,i}(z,t) = -k(T) \cdot m_{BC,i}(z,t) \quad (26)$$

Die Geschwindigkeitskonstante $k(T)$ wird mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung (27) berechnet, um einen Temperatureinfluss auf die Zerstörung der Pflanzenhärchen abbilden zu können [Baerns 1992].

$$k(T) = k_0 \cdot e^{\frac{-E_A}{R \cdot T}} \quad (27)$$

In der Gleichung (27) ist k_0 der präexponentielle Frequenzfaktor, E_A die Aktivierungsenergie, R die universelle Gaskonstante und T die Temperatur.

4.10.3 Flüssigkeits-Dampf-Gleichgewicht

Der Massentransport $\dot{m}_{VLE,II/III-V,i}(z,t)$ aus der Wasser- beziehungsweise aus der Ölschicht in die Gasphase ist in Formel (28) gezeigt.

$$\dot{m}_{VLE,II/III-V,i}(z,t) = k_{vap} \cdot A(z,t) \cdot (c_{V,i}(z,t) - c_{V,eq,i}(z,t)) \quad (28)$$

Dabei ist k_{vap} die Geschwindigkeitskonstante der Verdampfung, $A(z,t)$ die Oberfläche der jeweiligen Phasen, $c_{V,i}(z,t)$ die aktuelle Konzentration in der Gasphase und $c_{V,eq,i}(z,t)$ die Gleichgewichtskonzentration in der Gasphase.

Die Oberfläche des ätherischen Öls berechnet sich anhand Formel (29) über das Volumen $V(z,t)$ und die Höhe des Ölfilms h .

$$A_{eo}(z,t) = \frac{V(z,t)}{h} \quad (29)$$

Die Oberfläche der Wasserphase wird mit Hilfe der Oberfläche der kugelförmigen Partikel berechnet. Von dieser Oberfläche wird die Oberfläche des ätherischen Öls abgezogen. Die Konzentration in der Gasphase im Gleichgewicht $c_{V,eq,i}(z,t)$ wird in dem Modell unter der Annahme berechnet, dass das ätherische Öl und das Wasser zwei Phasen ausbilden. Dies führt dazu,

dass zwei Gleichgewichtskonzentrationen berechnet werden. Die Gleichgewichtskonzentration über der Ölphase wird mit Hilfe des Raoult'sche Gesetzes in Formel (30) beschrieben.

$$c_{V,eq,i}(z,t) = \frac{x_{o,i}(z,t) \cdot p_i^0}{R \cdot T} \quad (30)$$

Das $x_{o,i}(z,t)$ ist der Molmassenanteil der Komponente in der Ölphase und p_i^0 ist der Sattedampfdruck. Die Gleichgewichtskonzentration über der Wasserphase wird mit Hilfe der Aktivität $a_i(z,t)$ der Ölkomponenten beschrieben (vgl. Formel (31)). Dabei wird der Molmassenanteil in der Wasserphase $x_{w,i}(z,t)$ verwendet.

$$c_{V,eq,i}(z,t) = \frac{a_i(z,t) \cdot x_{w,i}(z,t) \cdot p_i^0}{R \cdot T} \quad (31)$$

Für die Bilanzierung der Energie wird angenommen, dass die Extraktionsblase bei Extraktionsanfang die Siedetemperatur des Gemisches erreicht hat. Zudem wird angenommen, dass die Extraktionsblase adiabat ist. Die Energie zum Verdampfen des ätherischen Öls wird durch Kondensation von Wasser bereitgestellt.

$$\dot{m}_{VLE,W}(z,t) \cdot \Delta H_{Vap,W} = \sum (\dot{m}_{VLE,eo}(z,t) \cdot \Delta H_{Vap,eo}) \quad (32)$$

In Formel (32) ist ΔH_{Vap} die Verdampfungsenthalpie der Komponenten und \dot{m}_{VLE} der dazugehörige Massenstrom.

4.10.4 Flüssig-Flüssig-Gleichgewicht

Der Massentransport $\dot{m}_{LLE,II-III,i}(z,t)$ aus der Ölphase in den Flüssigkeitsfilm wird mit Formel (33) berechnet.

$$\dot{m}_{LLE,II-III,i}(z,t) = k_{LLE,i} \cdot A(z,t) \cdot (c_{w,i}(z,t) - c_{w,eq,i}(z,t)) \quad (33)$$

Dabei ist $k_{LLE,i}$ die Geschwindigkeitskonstante der Flüssig-Flüssig-Extraktion, $A(z,t)$ die Oberfläche des ätherischen Öls und $c_{w,i}(z,t)$ die aktuelle Konzentration des umgebenden Wassers. Die Gleichgewichtskonzentration in der wässrigen Phase $c_{w,eq,i}(z,t)$ kann über die Gleichgewichtskonstante $K_{LLE,i}$ berechnet werden (vgl. (34)).

$$c_{w,eq,i}(z,t) = K_{LLE,i} \cdot c_{eo,i}(z,t) \quad (34)$$

$c_{eo,i}(z,t)$ ist die Konzentration der Komponente i in der Ölphase.

4.11 Sensitivitätsstudie

Die Sensitivitätsstudie wird durchgeführt, um die korrekte Implementierung von Modelleffekten zu prüfen. In einer Einzelparameterstudie wird untersucht, ob die Parameter erwartungsgemäß auf vorgegebene Änderungen reagieren.

Abbildung 72 zeigt den Einfluss des Speicherortes des Öls als Parameter mit dem größten Einfluss auf berechnete Ausbeute.

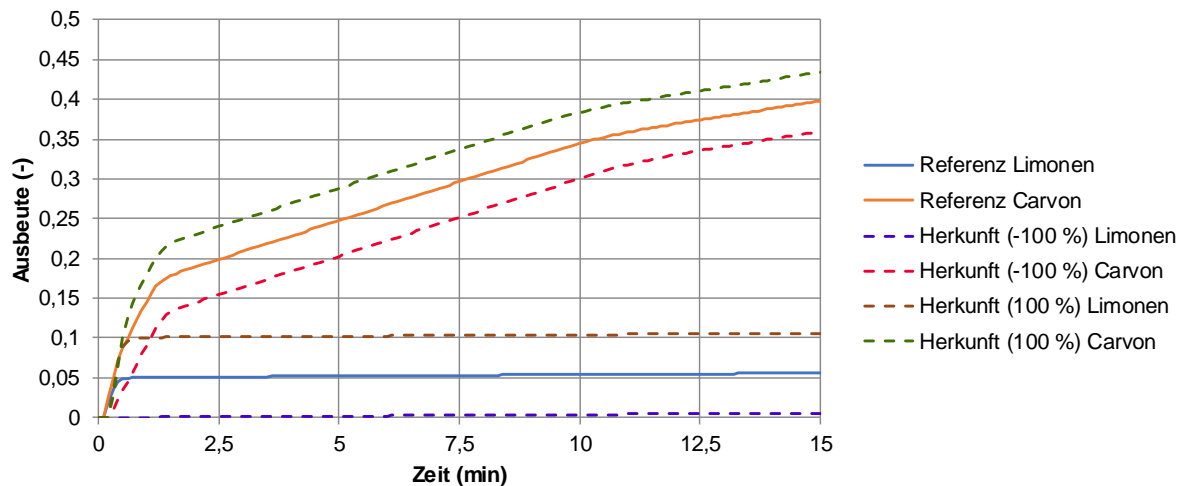


Abbildung 72: Einzelparameterstudien zur Ausbeute der Dampfdestillation von Kümmel.

Parameter wie Masse und Flüssigkeitsdurchsatz zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbeute, verglichen mit der Referenz. Eine Auswertung der Ergebnisse des Modells liefert für jede Parametervariation eine rationale Änderung. Auch hier kann kein offensichtlicher Fehler identifiziert werden.

Im zweiten Teil der Sensitivitätsanalyse wird die statistische Signifikanz der Parameter berechnet, um eine modellgestützte Gewichtung des Einflusses von Parameterschwankungen zu erhalten. Die in **Tabelle 9** dargestellten Modell- und Prozessparameter werden für den erforderlichen (einkomponentigen) Testplan verwendet. Die Grenzen der Variablen, die die erwarteten Werte einschließen, sind ebenfalls aufgeführt. Als Ergebnis der Simulation wird die Ausbeute bei 5 min betrachtet, da die Zielgröße der Wasser- und Dampfdestillation die effiziente Auslaugung des Pflanzenmaterials ist.

Tabelle 9: Betrachteter Bereich der Modellparameter für das Pareto Diagramm und betrachteter Einfluss.

Modellparameter	Einheit	Bereich	Risiko (Produktivität)
Dampfflussrate (flüssig)	(mL/min)	1 - 7	Moderat
Herkunft (inneres / äußeres)	(-)	0 - 1	Hoch
Effektiver Diffusionskoeffizient	(cm ² /s)	$6 \cdot 10^7$ - $6 \cdot 10^5$	Hoch
Aufbruchrate	(1/min)	0,01 - 0,5	Hoch
Dampfdruck	(bar)	0,01 - 0,2	Moderat
Sättigungskonzentration SLE	(g/L)	0,01 - 10	Hoch
Gleichgewichtskonstante SLE	(-)	100 - 1000	Gering
Schüttungsporosität	(-)	0,3 - 0,5	Moderat
Partikelporosität	(-)	0,5 - 0,7	Gering
Maximalbeladung	(g/L)	5 - 30	Moderat
Massentransport LLE	(cm/s)	90 - 110	Gering
Gleichgewichtskonstante LLE	(-)	0,01 - 0,001	Gering
Partikelradius	(cm)	0,1 - 0,2	Moderat

Da im Rahmen der Sensitivitätsstudie primär die Haupteffekte der Parameter relevant sind, kann auf eine vollfaktorielle Simulationsstudie mit 2^{13} Berechnungen verzichtet werden.

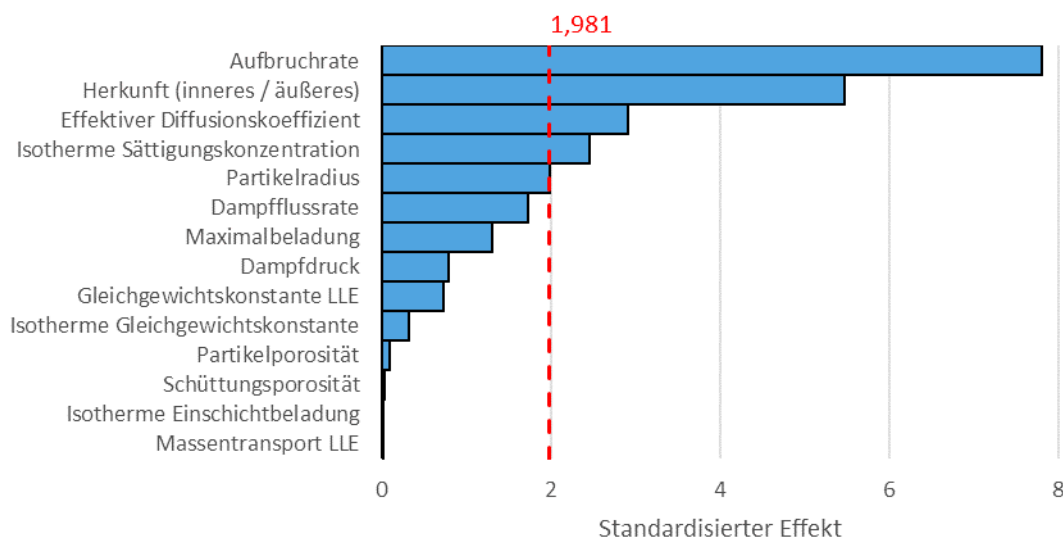


Abbildung 73: Pareto Diagramm der standardisierten Effekte für die Ausbeute bei 5 Minuten (Alpha=5%).

Aus dem Pareto-Diagramm ist ersichtlich, dass die Aufbruchrate, der Ursprung des ätherischen Öls in den Partikeln, der effektive Diffusionskoeffizient, die

Sättigungskonzentration in der Fest-Flüssig-Extraktion (SLE) und der mittlere Partikelradius signifikante Parameter sind.

4.12 Modellparameterbestimmung

Zur Lösung des entwickelten physiko-chemischen Modells werden Modellparameter benötigt. Die Modellparameter werden dabei in Parameter der Fluidodynamik, in Gleichgewichtsparameter und in Parameter der Massentransportkinetik aufgeteilt.

4.12.1 Modellparameterbestimmungskonzept

In **Abbildung 74** ist das entwickelte Modellparameterbestimmungskonzept dargestellt. Die im Modell vorkommenden Parameter sind dabei in drei Bereiche aufgeteilt. Im ersten Bereich werden die Parameter der Fluidodynamik (rot), im zweiten Bereich die Gleichgewichtsdaten (blau) und im dritten Bereich die Parameter der Massentransportkinetik (grün) bestimmt.

4.12.2 Fluidodynamik

Zur Bestimmung der Fluidodynamikparameter wird die in der Destillationshülse vorliegende Partikelschüttung charakterisiert. Dafür wird eine Partikelgrößenverteilung der Kümmelfrüchte und der Lavendelblüten aufgenommen und als äquivalentes Kugelvolumen der Partikel umgerechnet. Die berechneten Kugeln des Kümmels besitzen den Radius von $0,1 \pm 0,03$ cm und die des Lavendels den Radius von $0,15 \pm 0,04$ cm. Die Schüttdichte einer Kümmelschüttung beträgt 450 g/L [Mollet 2019] und die Schüttdichte einer Lavendelschüttung beträgt 100 g/L. Die Porosität beider Schüttungen ergibt sich zu 0,4. Mit Hilfe der Parameter der Partikelschüttung, der Korrelation von Levenspiel (12) und der Geschwindigkeit des Gases in der Schüttung wird die axiale Dispersion berechnet.

Mit einem Flüssigvolumenstrom von 3 mL/min ergibt sich für die Kümmelschüttung ein axialer Dispersionskoeffizient von $9,3 \cdot 10^{-4}$ m²/s und für die Lavendelschüttung ein axialer Dispersionskoeffizient von $1,4 \cdot 10^{-3}$ m²/s. Da die axialen Dispersionskoeffizienten klein sind, liegt annähernd eine ideale Kolbenströmung vor [Levenspiel 1999]. Die Reynoldszahl liegt bei 36. Da die Reynoldszahl größer als 0,2 ist, liegt eine turbulente Strömung vor [Walcher und Elbel 1989].

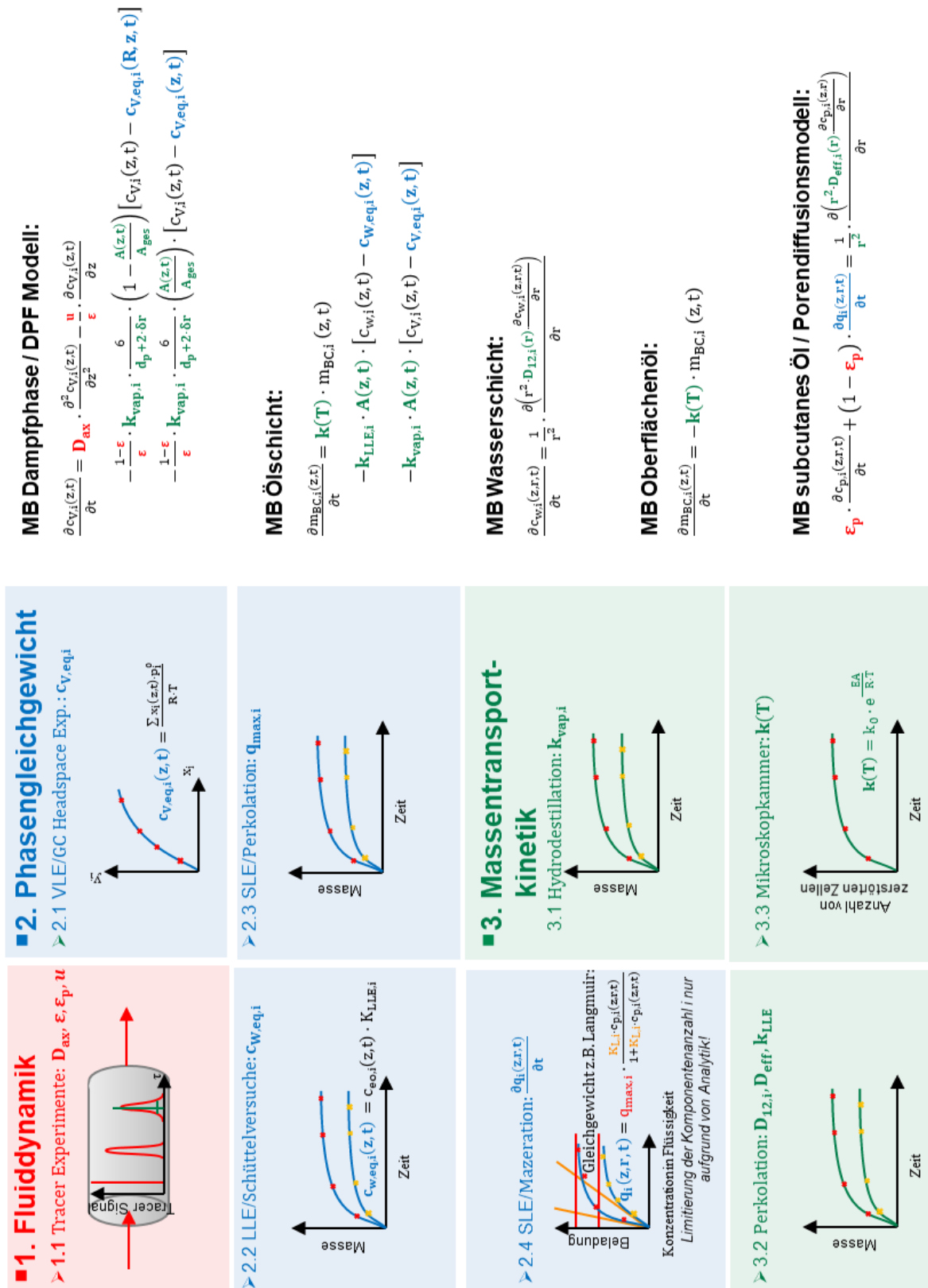


Abbildung 74: Modellparameterbestimmungskonzept.

4.12.3 Gleichgewichte

Zur Beschreibung des Fest-Flüssig-Gleichgewichts wird der Totalgehalt bestimmt. In den Kümmelfrüchten liegt der Totalgehalt von Limonen bei $9,1 \pm 0,3 \text{ mg/g}_{\text{TM}}$. Der Totalgehalt von Carvon liegt bei $21,6 \pm 0,7 \text{ mg/g}_{\text{TM}}$. Somit besitzen die Kümmelfrüchte 3 % ätherisches Öl mit einem Verhältnis von 70 % Carvon und 30 % Limonen. Es ergibt sich somit eine maximale Beladung von 0,02 g/L für Carvon, wie in **Abbildung 75** dargestellt.

Die maximale Löslichkeit wird als die maximale Konzentration in der Wasserphase angenommen, die in den Flüssig-Flüssig-Gleichgewichtsexperimenten gemessen wurde. Diese beträgt 0,056 g/L für Limonen und 4,55 g/L für Carvon. Um die restlichen Parameter der Isotherme zu bestimmen, werden Schüttelversuche mit Pflanzenmaterial ausgewertet. Dafür wird die Restbeladung an jedem Messpunkt mit Hilfe einer Massenbilanz ermittelt und aus den Messpunkten die Isothermenparameter numerisch berechnet.

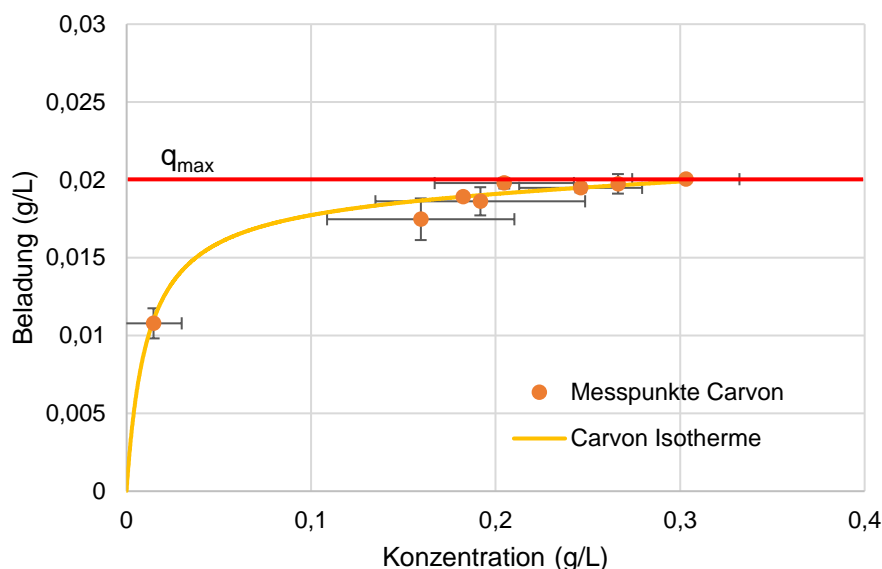


Abbildung 75: Carvon-Isothermen des Kümmelsystems.

Die Inhaltsstoffe der Lavendelblüten werden ebenfalls mittels GC analysiert. Dabei werden 43 verschiedene Komponenten detektiert. Die Hauptkomponenten, die in der Lavendelprobe vorliegen, sind:

- Campher (27,22 %),
- Linalool (16,14 %),
- Myrcen (6,67 %),

- cis-Linalooloxid (6,26 %),
- α -Pinen (6,15 %),
- 1,8-Cineol (6,08 %),
- Borneol (5,66 %) und
- trans-Linalooloxid (5,66 %).

Die weitere Modellvalidierung und Modellparameterbestimmung in dieser Arbeit wird mit den zwei Hauptkomponenten Campher und Linalool für Lavendel und Limonen und Carvon für Kümmel durchgeführt.

Der Totalgehalt von Campher liegt in den verwendeten Lavendelblüten bei $6,3 \pm 0,6 \text{ mg/g}_{\text{TM}}$ und der Totalgehalt von Linalool liegt bei $3,8 \pm 0,5 \text{ mg/g}_{\text{TM}}$. Der summierte Totalgehalt der anderen Stoffe liegt bei $7,2 \pm 2 \text{ mg/g}_{\text{TM}}$. Somit besitzen die Lavendelblüten 1,73 % ätherisches Öl mit einer Zusammensetzung von 36 % Campher, 21 % Linalool und 41 % an anderen Komponenten. Zur Kompensation der nichtbetrachteten Komponenten wird der Dampfdruck von Campher und Linalool mit dem Faktor 0,6 angepasst.

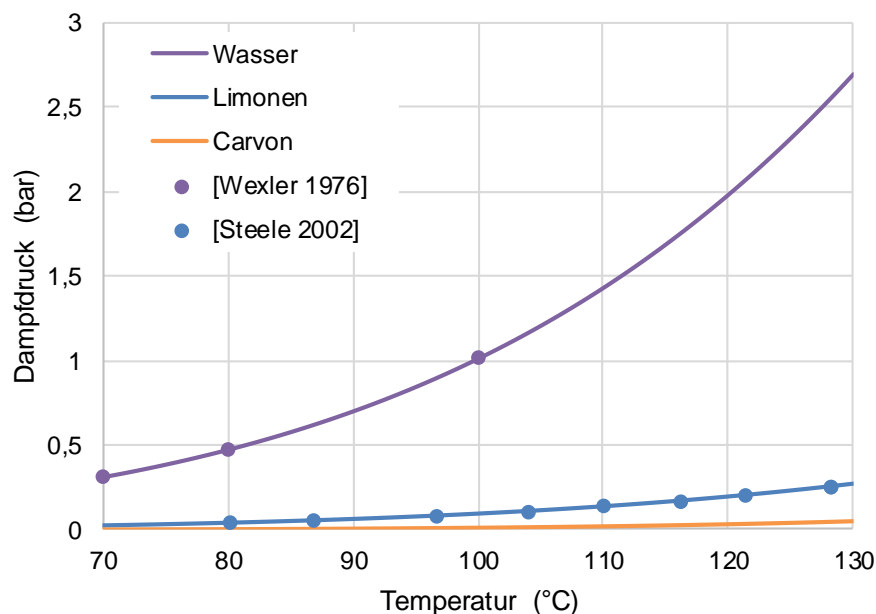


Abbildung 76: Dampfdrücke des Kümmelsystems [Steele 2002, Wexler 1976].

Die Beschreibung des Dampf-Flüssig-Gleichgewichtes wird mit Hilfe der Dampfdrücke des Reinstoffes vorgenommen. Die Dampfdrücke werden über Aspen Properties® an das Modell übergeben. In **Abbildung 76** werden die übergebenen Dampfdrücke von Limonen und Carvon im Vergleich mit

Literaturdaten dargestellt. Es ist erkennbar, dass die von Aspen Properties® ausgegebenen Dampfdrücke gut mit diesen Literaturwerten übereinstimmen.

Mit Hilfe des Dampfdruckes der Reinkomponenten wird der in **Abbildung 77** gezeigte Randbereich des Gas-Flüssigkeits-Gleichgewichts berechnet, der aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit der betrachteten Komponenten entsteht. Im zweiphasigen Bereich bleibt, sobald die Wasserlöslichkeit der Komponenten überschritten ist, der Stoffmengenanteil in der Gasphase konstant.

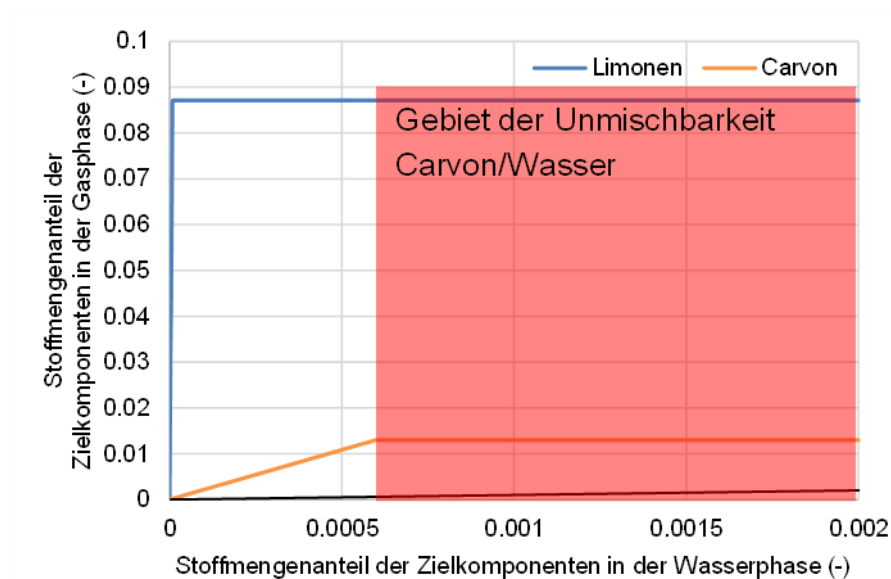


Abbildung 77: Dampf-Flüssig-Gleichgewichtsdiagramm des Kümmelsystems.

4.12.4 Massentransportkinetik

Für die Beschreibung der Massentransportkinetik wird der binäre Diffusionskoeffizient nach der Korrelation von Wilke und Chang genutzt. Der binäre Diffusionskoeffizient von Limonen liegt bei $2,68 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ und der von Carvon liegt bei $2,75 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. Werden diese Werte mit Literaturdaten verglichen, fällt auf, dass die Diffusionskoeffizienten bei etwa $0,5 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ liegen [Yemloul 2009]. Allerdings gelten diese Werte für 25°C und nicht für 100°C . Wird die Wilke Chang Korrelation bei 25°C ausgewertet, ergeben sich Werte von etwa $0,6 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. Folglich darf die Korrelation angewendet werden.

Der binäre Diffusionskoeffizient von Campher, der mit Hilfe der Korrelation berechnet wird, beträgt $2,71 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. Der Diffusionskoeffizient von Linalool beträgt $2,29 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$.

Die benötigte Partikelporosität wird mit 0,6 angenommen. Mit der Korrelation ergibt sich für das Limonen ein effektiver Diffusionskoeffizient von $0,41 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$, für das Carvon ein effektiver Diffusionskoeffizient von $3,93 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$, für den Campher ein effektiver Diffusionskoeffizient von $3,87 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$ und für das Linalool ein effektiver Diffusionskoeffizient von $3,27 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$.

Diese Werte sind zwischen 10-1000 Mal kleiner als die binären Diffusionskoeffizienten und liegen somit in einem realistischen Bereich [Kassing 2012]. Aufgrund der schnellen Entmischung der Komponenten in Charakterisierungsversuchen kann angenommen werden, dass sich Ölschicht und Wasserphase im Gleichgewicht befinden. Die Höhe der Ölschicht wird mit 0,0115 cm angenommen [Cerpa 2008].

Die Verdampfungsrate beträgt 0,047 m/s während des Versuchs mit einem Flüssigvolumenstrom von 3 mL/min. In der Literatur werden Werte von 0,005 m/s berechnet. Allerdings ist die Reynoldszahl um den Faktor 25 kleiner [Cerpa 2008]. Folglich liegt auch die Verdampfungsrate in der passenden Größenordnung. Da die Zellen beim Kümmel vor dem Versuch mechanisch aufgebrochen werden, werden die Parameter der Zellaufbruchskinetik so gewählt, dass der Aufbruch in den ersten Sekunden der Simulation abgeschlossen ist. Die Aktivierungsenergie liegt deshalb bei 1 J/mol und der Frequenzfaktor bei 10 1/min.

Bei den Lavendelblüten werden die Pflanzenhärchen vom Wasserdampf zerstört. Dabei beträgt die Aktivierungsenergie 1.000 J/mol und der Frequenzfaktor 0,2 1/min. Dies führt zu einer Zellaufbruchrate von 0,15 1/min. In der Literatur beträgt die Zellaufbruchrate für Lavendelblüten 0,072 1/min [Cerpa 2008]. Der Unterschied kommt dadurch zustande, dass die Lavendelblüten in der Literatur frisch geerntet sind, währenddessen in dieser Arbeit getrocknete Blüten verwendet wurden. Die Trocknung führt zu instabileren Zellwänden.

4.13 Genauigkeit und Präzision des Modells

Die Genauigkeit und Präzision des Modells wird zuerst für das Kümmelstoffsystem und anschließend für das Lavendelstoffsystem bestimmt. Dabei werden jeweils zwei Schritte durchgeführt. Zuerst wird die Auswirkung der einzelnen Modellparameterbestimmungsfehler separat betrachtet. Anschließend wird der maximale Schwankungsbereich der Simulation berechnet und dieser mit den Fehlerbalken des durchgeführten Versuches verglichen. Die verwendeten Parameter und Fehlerbereiche des Kümmelsystems sind in **Tabelle 10** gezeigt.

Tabelle 10: Parameter der Genauigkeits- und Präzisionsstudie der Kümmelsimulation.

Modellparameter		Limonen	Carvon	Kümmel	Relativer Fehler
Maximalbeladung	(mg/ g _{TM})	9,1	21,6	-	±3 %
Einschichtbeladung SLE	(g/L)	0,0003	0,0192	-	±3 %
Gleichgewichtskonstante SLE	(L/g)	176,40	410,82	-	±3 %
Sättigungskonzentration SLE	(g/L)	0,056	4,55	-	±3 %
Gleichgewichtskonstante LLE	(-)	0,002	0,004	-	±50 %
Massentransportkoeffizient LLE	(cm/s)	100	100		±5 %
Mittlere Partikelradius	(cm)	-	-	0,1	±3 %
Bettporosität	(-)	-	-	0,4	±5 %
Partikelporosität	(-)	-	-	0,6	±10 %
Herkunft	(-)			0,05	±20 %
Flussrate	(mL/m in)			3	±7 %

Die relativen Fehler entstammen dabei den experimentellen Fehlern der Modellparameterbestimmung und ergeben sich aus der Fehlerfortpflanzung der Messungengenauigkeiten. Dabei werden zur Übersichtlichkeit die 3 Verläufe mit der größten Gesamtschwankung dargestellt.

Um zu zeigen, dass die Simulation eine höhere Präzision als das durchgeführte Experiment besitzt, werden Simulationen mit den maximal beobachteten Fehlern der Modellparameter durchgeführt. Dies führt zu dem Schwankungsbereich der Simulation. Der Schwankungsbereich ist in

Abbildung 78 für die kumulierte Masse und in **Abbildung 79** für die Ausbeute des Kümmelsystems als gestrichelte Linie dargestellt.

In den Experimenten am Zentralpunkt wird eine Masse von 378 ± 16 mg Carvon und eine Masse von 16 ± 1 mg Limonen erhalten.

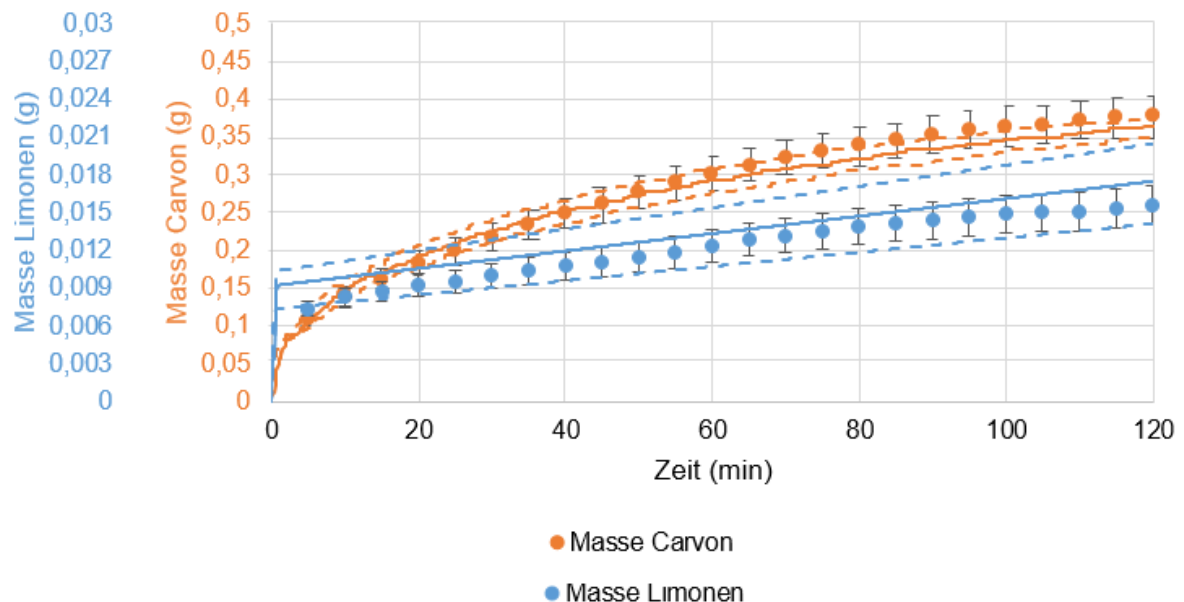


Abbildung 78: Schwankungsbereich des Kümmelsystems: Masse.

Dies entspricht einer Ausbeute von 87 ± 6 % Carvon und einer Ausbeute von 9 ± 1 % Limonen. Die Simulation berechnet für das Carvon eine Masse von 364 mg und für das Limonen eine Masse von 17 mg.

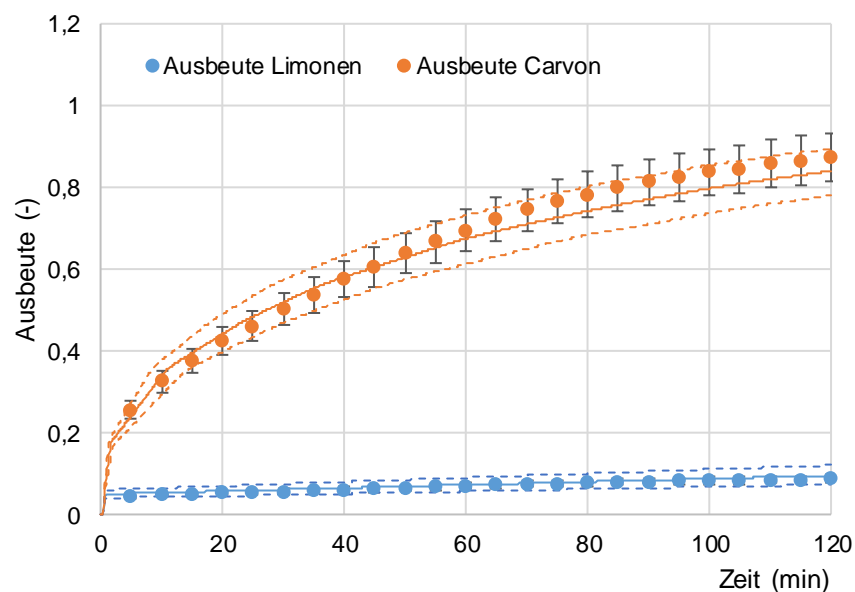


Abbildung 79: Schwankungsbereich des Kümmelsystems: Ausbeute.

Dies entspricht einer Ausbeute von 84 % des Carvons und einer Ausbeute von 9 % des Limonens. Aus diesen Werten folgt, dass die Simulation den zentralen Punkt des Versuchsplanes mit einer hohen Genauigkeit wiedergibt. Die Streuung der Simulationsergebnisse durch Fehler der Modellparameterbestimmung beträgt für die Masse von Carvon ± 13 mg, für die Masse von Limonen ± 3 mg, für die Ausbeute von Carvon ± 6 % und für die Ausbeute von Limonen ± 2 %.

Die Simulationsergebnisse des Carvons besitzen am zentralen Punkt des Versuchsplans eine höhere Präzision als die Ergebnisse der dazu durchgeführten Experimente. Die Simulationsergebnisse des Limonens sind unpräziser als die Experimente. Die Vorhersageungenauigkeit verdoppelt sich und steigt von 7 % für Carvon auf 16 % für Limonen. Dies liegt vor allem an der geringen Wasserlöslichkeit des Limonens und der entsprechend geringen extrahierbaren Masse. Trotz geringerer Präzision für Limonen besitzt das Modell insgesamt eine gute Vorhersagekraft für die Extraktion von Kümmel.

4.14 Einfluss der Prozessparameter auf die Genauigkeit und Präzision

Zur weiteren Validierung des Modells wird eine Genauigkeitsprüfung an den Eckpunkten des experimentellen Versuchsplans für Kümmel und Lavendel durchgeführt. Die Genauigkeit und Präzision eines Vorhersagemodells müssen auf die gleiche Weise bewertet werden, wie Experimente statistisch ausgewertet werden.

In den Validierungsversuchen werden langsame und hohe Kondensat-Flussraten sowie der Einfluss der Vorbehandlung der Kümmelfrüchte auf das Destillationsergebnis untersucht. Zudem wird der Einfluss der vorgelegten Masse und damit der Schüttungshöhe auf die Destillation von Lavendel charakterisiert. Die Parameter sind in **Tabelle 11** zusammengefasst.

Tabelle 11: experimentelle Validierungsläufe.

Stoffsystem	Flussrate Kondensat	Aufschluss- intensität	Extrahierte Masse
Kümmel	1/7 mL/min	0 %/100 %	20 g
Lavendel	1/7 mL/min	/	1.8/5.4 g

Die Ergebnisse des direkten Vergleiches von Simulation und Experiment ist für die Destillation von Lavendelblüten in **Abbildung 80** gezeigt.

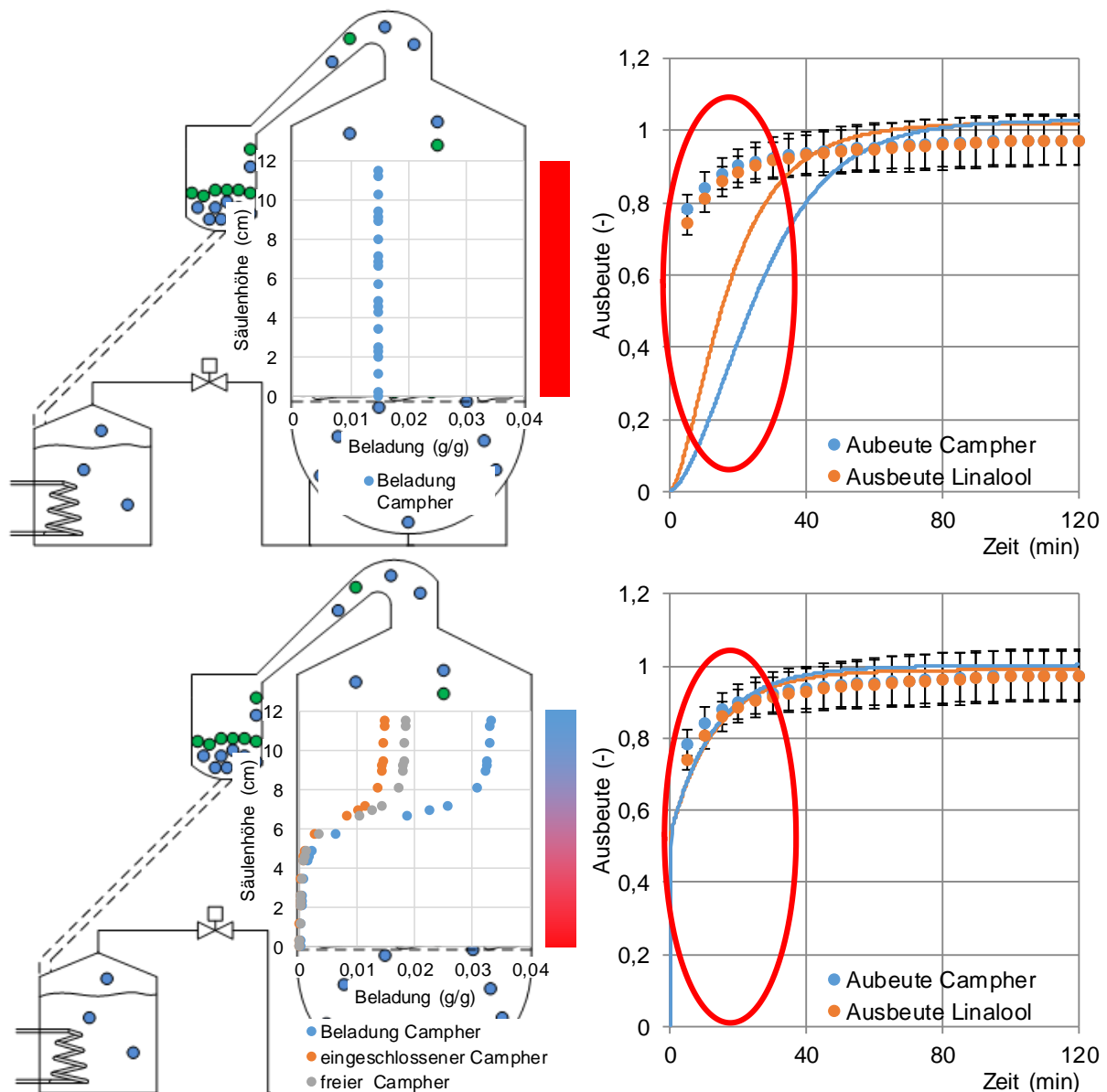


Abbildung 80: Einfluss des Aufheizvorganges auf die Startbedingungen der Destillation von Lavendelblüten.

Aufgrund der Anfangsbedingung des Modells, die eine gleichmäßige Verteilung des ätherischen Öls am Anfang der Simulation in der Schüttung annimmt, wird

der Extraktionsverlauf durch das Modell verzögert abgebildet. In der Realität wird das ätherische Öl während der Aufheizphase am unteren Ende der Schüttung verdampft und kondensiert dann im noch aufzuheizenden Teil der Schüttung. Dies führt zu einem Verteilungsgradienten in der Schüttung. Der Einfluss dieses Effektes ist in **Abbildung 80** dargestellt.

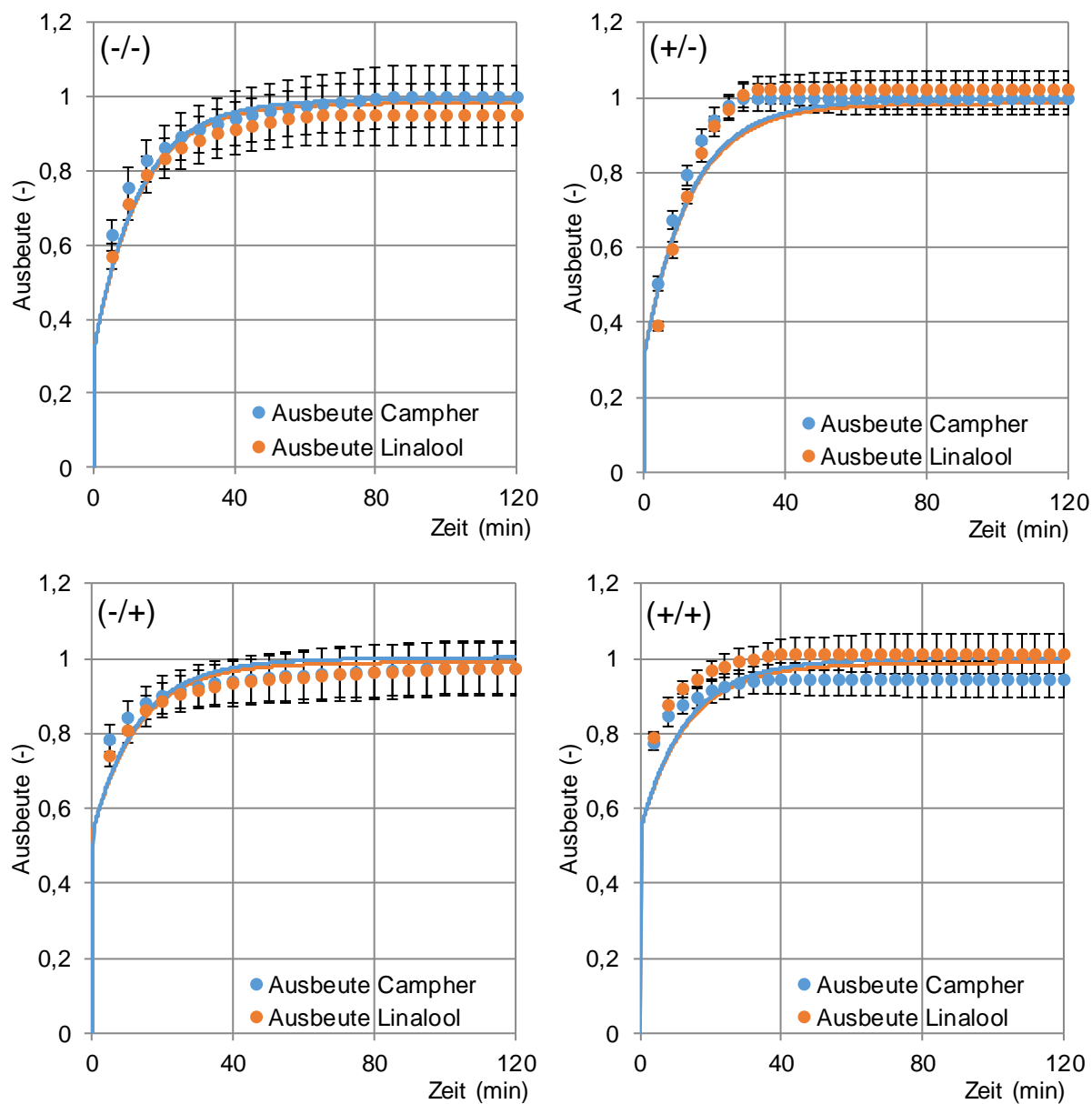


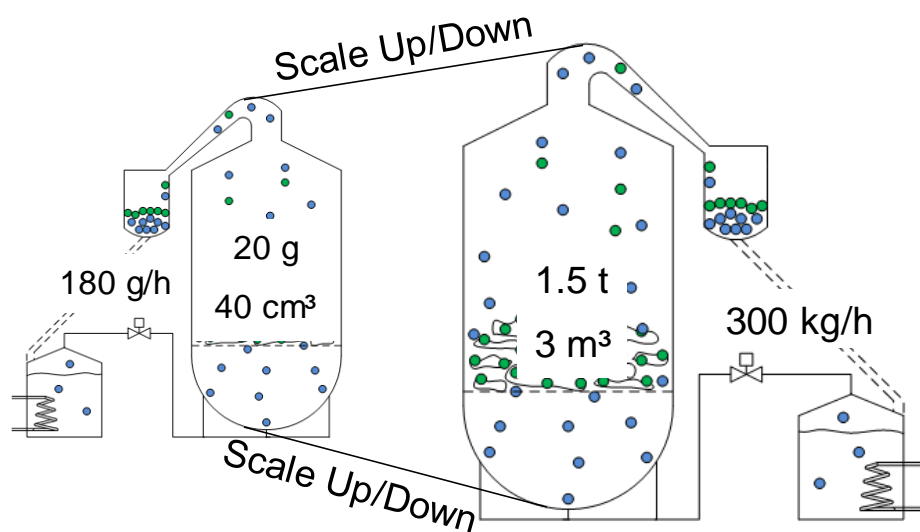
Abbildung 81: Bewertung der Präzision und Genauigkeit von Modellberechnungen (gestrichelte Linien) und Vergleich mit Labordaten (Punkte) der Dampfdestillation von Lavendelblüten.

Dieser Effekt ist beim Lavendelsystem ausgeprägter, da das ätherische Öl aufgrund der Lage in den Pflanzenhärchen leichter zu verdampfen ist [Denny 1979]. Da dieser Effekt bei einer höheren Einwaage an Pflanzenmaterial größer ist, empfiehlt es sich, die Aufheizphase und die durch die Schüttung laufende

Temperaturfront mit zu simulieren. Wenn Genauigkeit und Präzision der evaluierten Effekte innerhalb des Fehlers der Experimente liegen, wie in **Abbildung 79** und **Abbildung 81** gezeigt, ist eine prädiktive Modellierung des Prozesses möglich und das Modell kann für eine erweiterte Prozesssteuerung mit dem Ziel eines autonomen Prozesses verwendet werden.

4.15 Modellgestützter Scale-Up in den Industriemaßstab

In diesem Kapitel wird überprüft, ob durch den Einsatz von Simulationsstudien die Ausbeute und der Gewinn der Extraktion gesteigert werden kann.



Labor	Gesättigter Dampf 100°C 1 bar		Produktion	Gesättigter Dampf 100°C 1 bar	
	Flussrate Kondensat	Dampf- belastung		Flussrate Kondensat	Dampf- belastung
	$\frac{ml}{min}$	$\frac{m^3}{m^2 \cdot h}$		$\frac{ml}{min}$	$\frac{m^3}{m^2 \cdot h}$
		Dampf- geschwindigkeit $\frac{m}{s}$			Dampf- geschwindigkeit $\frac{m}{s}$
1.25	238.9	0.066	5000	330.1	0.092
3	573.3	0.159	7000	462.2	0.128
7	1385.4	0.385	9000	594.2	0.165

Abbildung 82: Scale-Up Simulationen von Industrieprozessen.

Als Industriemaßstab wird eine Blase mit einem Durchmesser von 1,4 m und einer Höhe von 2,65 m verwendet. Dies entspricht einem Volumen von 4,08 m³. Die Füllhöhe der Schüttung beträgt 4/5 der Blasenlänge. Die Schüttung wird mit 300 kg Wasserdampf pro Stunde für 2,5 Stunden durchströmt. Der Vergleich der Prozessparameter der Dampfbelastung zwischen Labor und Industriemaßstab zeigt, dass die Parameter im Scale-Up aus dem

Labormaßstab übertragbar sind (vgl. **Abbildung 82**). Nach 30 Minuten werden die ersten Produkttropfen erhalten. Die Destillation wird nach Erhalt des ersten Kondensates 2 Stunden fortgeführt. Die Simulationen starten zu dem Zeitpunkt, an dem der erste Produkttropfen die Destillationsblase verlässt.

In der **Abbildung 83** ist zu erkennen, dass das Pflanzenmaterial nach zwei Stunden noch nicht vollständig erschöpft ist. Von den ursprünglich 46,5 kg des im Pflanzenmaterial enthaltenen ätherischen Öls verbleiben nach Abschluss der Destillation noch etwa 12,5 kg Limonen und 7,3 kg Carvon in den Pflanzenpartikeln. Dies entspricht einer Gesamtausbeute von 57 %. Wenn die Destillation fortgesetzt wird, kann noch weiteres Carvon gewonnen werden. Die Gewinnung von weiterem Limonen gestaltet sich aufgrund der Diffusionsbarriere im Partikel schwierig. Das Limonen schafft es ab Minute 1 und das Carvon ab Minute 32 aufgrund der Diffusionsbarriere nicht mehr, die Gasphase komplett zu sättigen. Vor dem Zeitpunkt wird die maximal mögliche Menge an ätherischem Öl pro Zeiteinheit gewonnen. Dies ist an der konstanten Zunahme des ätherischen Öls zu erkennen.

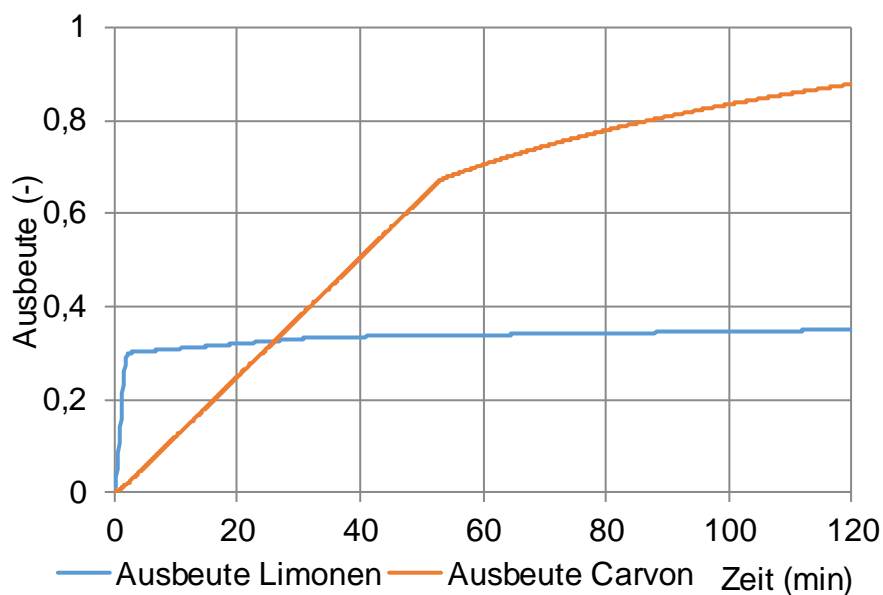


Abbildung 83: Optimierte simulierte Ausbeute des Kümmelsystems im Industriemaßstab.

Eine Steigerung der Ausbeute kann durch einen besseren Aufschluss der Pflanzenpartikel erreicht werden. Dabei wird mehr des subkutanen Öls freigelegt und es kann besser verdampfen. In **Abbildung 83** sind die Ausbeuten der Komponenten bei einem verbesserten Aufschlussgrad von 30 % gezeigt.

In dem Pflanzenmaterial liegen nach der Dampfdestillation nur noch 9 kg Limonen und 4 kg Carvon vor. Es werden somit 6,8 kg Öl mehr gewonnen und die Ausbeute steigt auf 72 %. Allerdings ist ein höherer Aufschlussgrad mit einem höheren mechanischen Energieeintrag gekoppelt. Zudem führt ein Aufschluss außerhalb der Destillationsblase zu Verlusten durch zum Beispiel Verdampfen der aufgeschlossenen Komponenten. Folglich sollte bei bekannten Daten für die Aufschlusskosten eine Optimierung des Aufschlussprozesses durchgeführt werden.

Zusätzlich zur Optimierung wird geprüft, wie lange eine Fortführung der Dampfdestillation sinnvoll ist. Dabei werden Kosten von 60 € pro Tonne Wasserdampf angenommen [Kulterer 2011]. Zudem wird ein Mitarbeiter zum Betrieb der Dampfdestillation benötigt. Für den Mitarbeiter werden pro Jahr 100.000 € veranschlagt. Das ätherische Öl des Kümmels gibt es für 0,695 € pro Milliliter zu erwerben [Amazon 2019a]. Von diesem Preis werden 20 % für Steuern, 40 % für Marketing und Vertrieb, 15 % für das benötigte Pflanzenmaterial und 5 % für Wartung und Investitionen benötigt. Die übriggebliebenen 20 % teilen sich auf die Betriebskosten und die Rendite der Dampfdestillation auf.

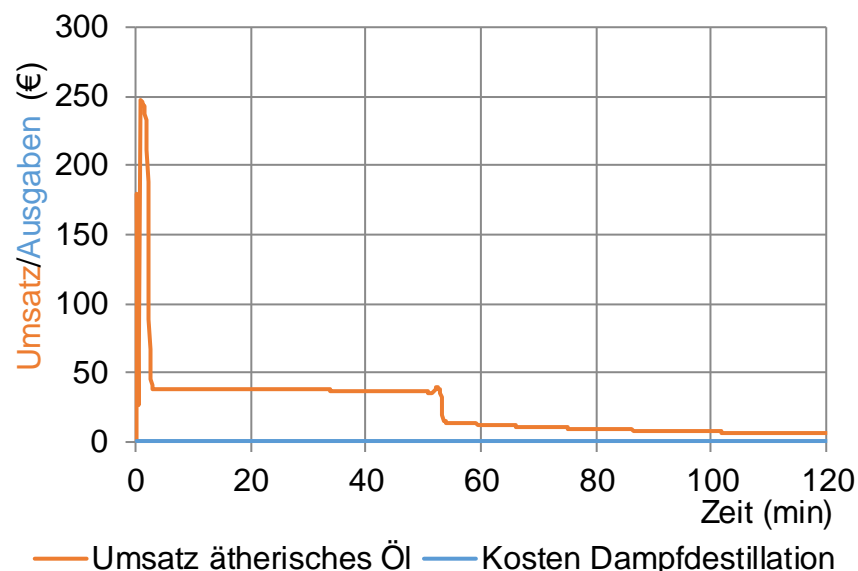


Abbildung 84: Umsatz und Kosten der Dampfdestillation pro Zeit von Kümmel im Industriemaßstab.

In **Abbildung 84** sind die Kosten und der Umsatz der Produktion von Kümmelöl des ausbeuteoptimierten Systems pro Zeitschritt der Simulation aufgetragen. Es ist erkennbar, dass der Betrieb der Anlage nach 120 Minuten immer noch

rentabel ist. Allerdings sind in der Betrachtung noch keine Hydrolatverluste mitbetrachtet, die zu einer Reduktion der Ausbeute führen. Dementsprechend muss noch überprüft werden, ob sich nach 120 Minuten noch extrahiertes Öl abscheiden lässt.

Der Peak in den ersten 5 Minuten der Extraktion entspricht der Ausbeute des freigelegten Limonens. Das anschließende Plateau entsteht durch den Abschnitt, in dem der Dampfstrom mit Carvon gesättigt ist. Der Abfall bei 53 Minuten entsteht dadurch, dass ab diesem Zeitpunkt die Ausbeute von Carvon pro Zeiteinheit aufgrund von Diffusionshemmungen nicht mehr optimal ist.

In der Abbildung ist erkennbar, dass das gesamte ätherische Öl während der Dampfdestillation extrahiert wird. Zudem ist zu sehen, dass die beiden Stoffe nicht durch die Dampfphase limitiert sind. Dies ist daran zu erkennen, dass die Ableitung der Funktion stetig ist.

Zur Optimierung der Dampfdestillation von Lavendelöl wird überprüft, wie lange die Fortführung der Destillation sinnvoll ist.

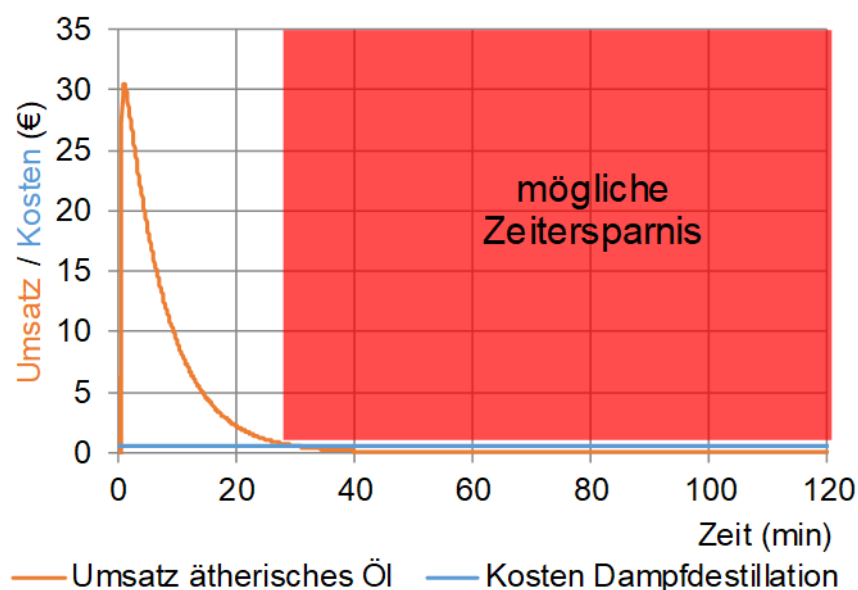


Abbildung 85: Umsatz und Kosten der Dampfdestillation pro Zeit von Lavendel im Industriemaßstab.

Dafür werden die gleichen Annahmen wie bei der Betrachtung des Kümmelsystems getroffen. Lediglich der Preis für Lavendelöl wird angepasst und liegt bei 0,595 € pro Milliliter Lavendelöl [Amazon 2019b]. In **Abbildung 85** sind die Ergebnisse der Optimierung gezeigt.

In der Abbildung ist erkennbar, dass die Dampfdestillation nach 40 Minuten vollständig abgeschlossen ist. Es werden während der Destillation insgesamt 3,2 kg ätherisches Öl gewonnen. Allerdings übersteigen die Kosten den Gewinn schon nach 32 Minuten. Folglich kann die Extraktion nach dieser Zeit abgebrochen werden. Dies entspricht einer Einsparung von 440 kg Wasserdampf und von 95 € an Personalkosten. Zudem ist mehr als die doppelte Anzahl an Dampfdestillationsvorgängen in der gleichen Zeit möglich. Dies führt zu einem gesteigerten Durchsatz an Pflanzenmaterial.

Wie in **Tabelle 12** zusammenfassend dargestellt ist, erfolgt die Gewinnmaximierung bei diffusionsgehemmten Pflanzensystemen, wie dem Kümmelsystem, durch eine Erhöhung des Aufschlussgrades. Durch diese Erhöhung steigt der Umsatz, der pro Batch in 120 Minuten erreicht wird. Bei Pflanzensystemen mit oberflächlichem Öl, wie dem Lavendelsystem, benötigt die Extraktion keine 120 Minuten. Somit wird die Gewinnmaximierung bei oberflächlichem Öl durch eine Erhöhung des Durchsatzes erreicht.

Tabelle 12: Zusammenfassung der modellbasierten Optimierungen für die Dampfdestillationen.

Pflanzen-system	Istzustand	Optimierungs-parameter	Optimierungs-zustand
Kümmel	57 % Ausbeute 120 Minuten 14.800 € Umsatz pro Batch 2 Destillationen pro Tag	Aufschlussgrad	72 % Ausbeute 120 Minuten 18.600 € Umsatz pro Batch 2 Destillationen pro Tag
Lavendel	100 % Ausbeute 120 Minuten 2.400 € Umsatz pro Batch 2 Destillationen pro Tag	Extraktionszeit	100 % Ausbeute 32 Minuten 2.400 € Umsatz pro Batch 3 Destillationen pro Tag

An den Simulationsergebnissen im Industriemaßstab ist erkennbar, dass die Simulationen ein besseres Verständnis des Extraktionssystems liefern und dass es möglich ist, die Ausbeute und den Gewinn zu maximieren.

4.16 Risikobewertung

Die Risikobewertung erfolgt auf Basis von experimenteller und modellbasierter Prozesscharakterisierung und wird im Folgenden anhand eines Produktionsprozesses exemplarisch dargestellt.

Das Qualitätsmerkmal des produzierten Extraktes ist der Trockenrückstandsgehalt nach der Extraktion als repräsentativer Parameter für die aktiven Inhaltsstoffe des Extraktes.

Eine breit angelegte Analyse der Produktionsdaten einer Vielzahl von Batches der letzten Jahre ergab Trockenrückstandswerte des endgültigen Extrakts zwischen 1,2 - 2,3 %, was einer Variabilität von +/- 30 % entspricht.

Die möglichen Schritte zur Verringerung dieser Variabilität und zur Harmonisierung der Endproduktchargen werden experimentell und modellbasiert bewertet und mit Hilfe einer DoE-Studie, vergleichbar mit **Abbildung 47**, umfassend im Labormaßstab charakterisiert. Dabei wird eine geeignete und validierte Verkleinerung des Produktionsmaßstabs und eine nachgewiesene repräsentative Datenintegrität von weniger als +/- 5,46 % im Labormaßstab erreicht.

Die Laborstudie konnte eine Gesamtvariabilität von +/- 20 % erzeugen. Extrem niedrige Werte des Trockenrückstandsgehaltes mit weniger als 1,4 % konnten in dieser Studie nicht erreicht werden. Diese niedrigen Extraktionsergebnisse kommen möglicherweise durch eine äußerst unwahrscheinliche Kombination negativer Parameter zustande, z.B. Beschaffungsqualität von Arzneipflanzentypen in Verbindung mit hohen Lösungsmittelmengen und anderen Hindernissen.

Typische untersuchte Parameter sind bereits im Rahmen der Risikoidentifikation in **Abbildung 33** identifiziert worden und beinhalten:

1. Partikelgröße,
2. Anbauort,
3. Wechselwirkungen der Arzneipflanzen,
4. Partikelgröße und
5. Feuchtigkeitsgehalt.

Zusätzlich müssen Prozessparameter im Rahmen der Risikobewertung betrachtet werden:

1. Verweilzeit
2. Extraktionsmittelmenge
3. Prozessführung

Zur Validierung der Herstellungsdaten, werden die sensitiven Parameter des Materials im Verlauf der experimentellen Prozesscharakterisierung im Labormaßstab betrachtet, um die potenzielle Variabilität der Chargen zu bewerten.

- Die Interaktion der Pflanzenmaterialien im Verlauf der Extraktion ist nicht signifikant und kann vernachlässigt werden (vgl. **Abbildung 48**).
- Der Trocknungsverlust liegt mit 5-8 % im Rahmen der Zulassung mit 6-12 % (+/- 30 % Schwankung) und ist nicht signifikant (vgl. **Abbildung 43**).
- Die Partikelgröße wird für Partikel mit deutlich geringerer Größe als $x_{50} \sim 1.5 \text{ mm}$ überprüft und zeigt dabei kaum Signifikanz auf das Extraktionsergebnis (vgl. **Abbildung 54**).

Die Ergebnisse der Risikobewertung sind zusammenfassend in **Abbildung 86** gezeigt.

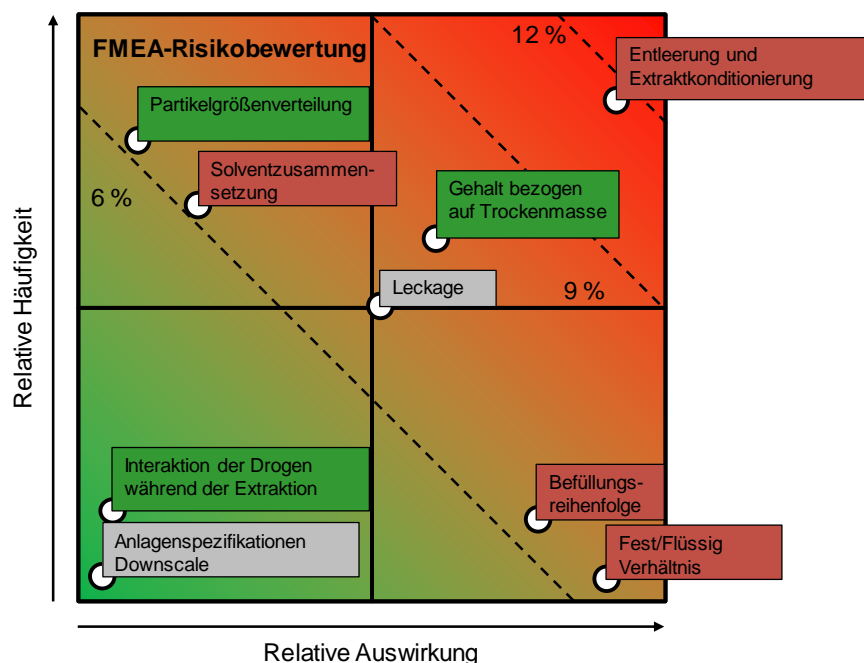


Abbildung 86: FMEA für den betrachteten Fest-Flüssig-Extraktionsprozess.

Materialparametervariationen innerhalb der Beschaffungsspezifikation verursachen eine Variation der Trockenrestmasse nur innerhalb von +/- 8,92 %.

Der sensibelste Betriebsparameter ist die Lösungsmittelmenge, die durch Bilanzierung von Masse und Volumen über den Prozess etwa $\pm 11,05\%$ Variabilität erzeugt. Damit ergibt sich eine Schwankung des Extraktionsergebnisses um $1,9\%$ Trockenrückstandsgehalt von $1,69 - 2,11\%$.

4.17 Definition und Darstellung von Design-Spaces

Ist der Einfluss der Parameter auf die Qualität bekannt ist, kann ein Design-Space definiert werden. Im Folgenden werden die Parameter der Partikelgröße und der Flussrate und damit das Fest/Flüssig-Verhältnis, in solchen Design-Spaces abgebildet sowie Bereiche definiert, in denen die Extrakte eine konstante Zusammensetzung und einen akzeptablen Trockenrückstand aufweisen.

Die in **Abbildung 87** dargestellten Konturdiagramme bilden den Einfluss der Partikelgröße und der Flussrate auf das Extraktionsverhalten der Komponenten A und D ab. Es ist zu erkennen, dass Komponente A in beiden Stofftransfereffekten stark limitiert ist.

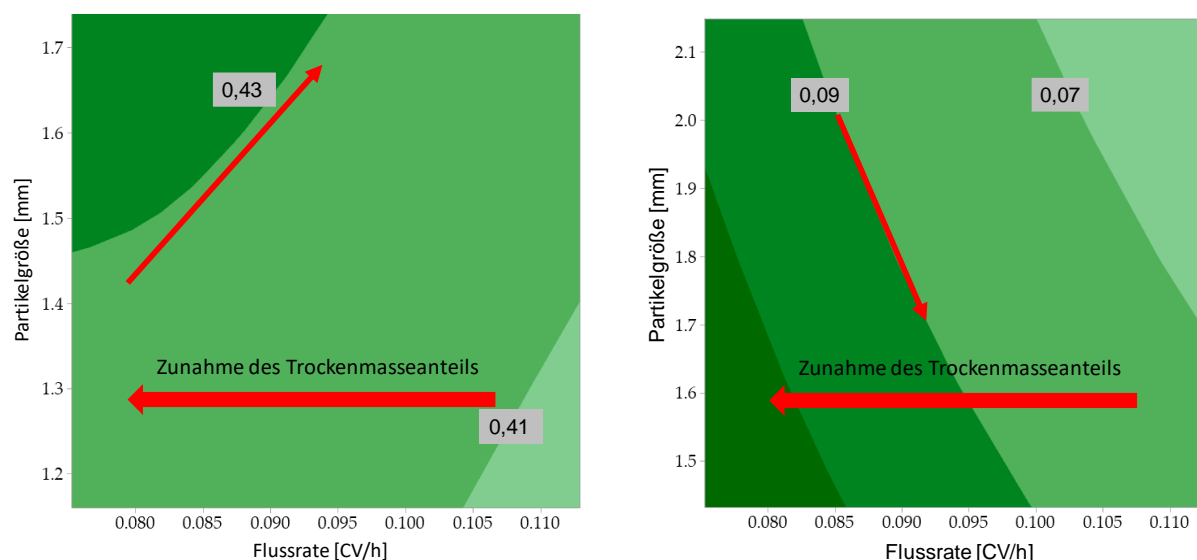


Abbildung 87: Konturdiagramme für Komponente A (links) und Komponente D (rechts).

Eine Kombination aus niedrigen Durchflussraten und mittleren bis größeren Partikelgrößen führt zu einem höheren Anteil dieser Arzneidroge an der gesamten Trockenmasse im Endprodukt. Von den vier Stoffsystemen ist Komponente A das einzige System, bei welchem ein höherer Anteil im Endprodukt für größere Partikelgrößen erzielt wird. Die Begründung hierfür steckt in den Konturdiagrammen der anderen Stoffsysteme. Insbesondere die

Komponente D ist stark durch die Stoffübergangskinetik limitiert und damit die Extraktionseffizienz stark von der Partikelgröße dieser Komponente abhängig. Die Konturlinien zeigen ein Profil mit einem höheren Trockenmasseanteil im Produkt für kleine Partikelgrößen und niedrige Durchflussraten mit einem hohen Trockenmasseanteil auf der Seite des Diagramms mit niedriger Flussrate und einem niedrigen Trockenmasseanteil auf der Seite des Diagramms mit hoher Flussrate. Abhängig vom Betriebspunkt verschiebt sich der Trockenmasseanteil von Komponente A und Komponente D in einen größeren Trockenmasseanteil einer dieser beiden Komponenten. Allerdings wird dieser Effekt zusätzlich durch die beiden übrigen Arzneipflanzen beeinflusst.

Die Konturdiagramme für Komponente B und Komponente C sind in **Abbildung 88** dargestellt. Diese sind nicht durch die Stoffübergangskinetik limitiert, sondern durch deren Gleichgewichtsbeziehungen, was zu einer geringeren Abhängigkeit der Extraktionseffizienz von der Partikelgröße führt. Dies ist vor allem daran zu erkennen, dass die Konturlinien fast senkrecht auf der x-Achse stehen. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Trockenmasseanteile von Komponente B und Komponente C fast ausschließlich von der Flussrate während der Perkulationsphasen abhängen.

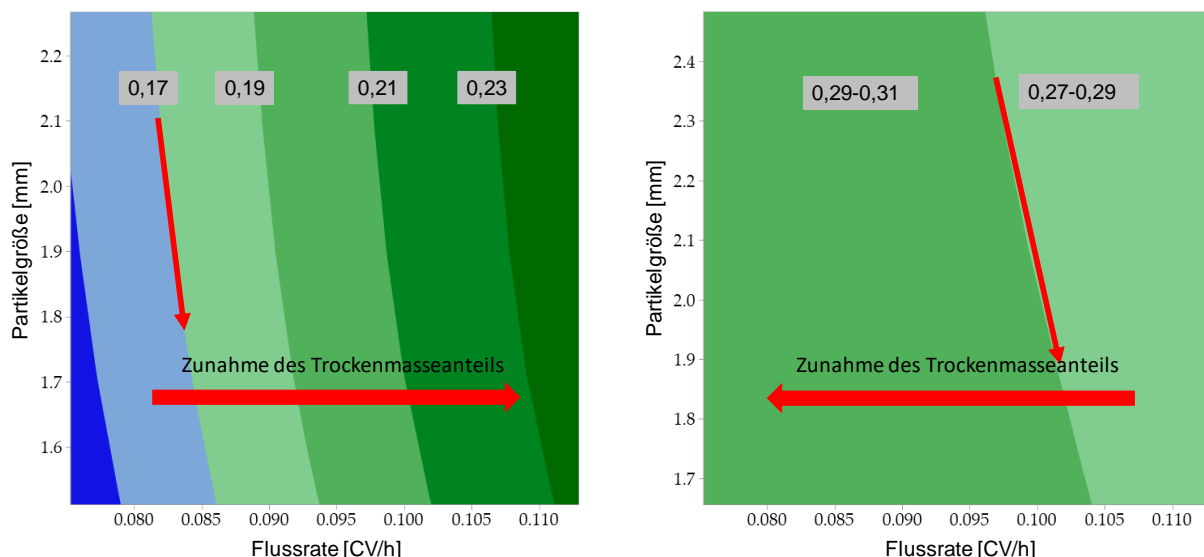


Abbildung 88: Konturdiagramme für Komponente B (links) und Komponente C (rechts).

Die Trockenmasseanteile von Komponente B und Komponente C verschieben sich wiederum bei höheren oder niedrigeren Durchflussraten in die (jeweils andere) entgegengesetzte Richtung.

Bei Komponente B führen höhere Durchflussraten zu einem höheren Anteil im Trockenrückstand. Eine deutlich schlechtere Extraktionseffizienz von Komponente B bei langsamen Flussraten führt dazu, dass diese Droge bei geringen Flussraten im Produkt unterrepräsentiert ist. Die bereits diskutierten Ergebnisse des statistischen Versuchsplans aus den vorhergehenden Konturdiagrammen sind in **Abbildung 89** für jede Komponente mit eingezeichnetem Design Space in Rot dargestellt.

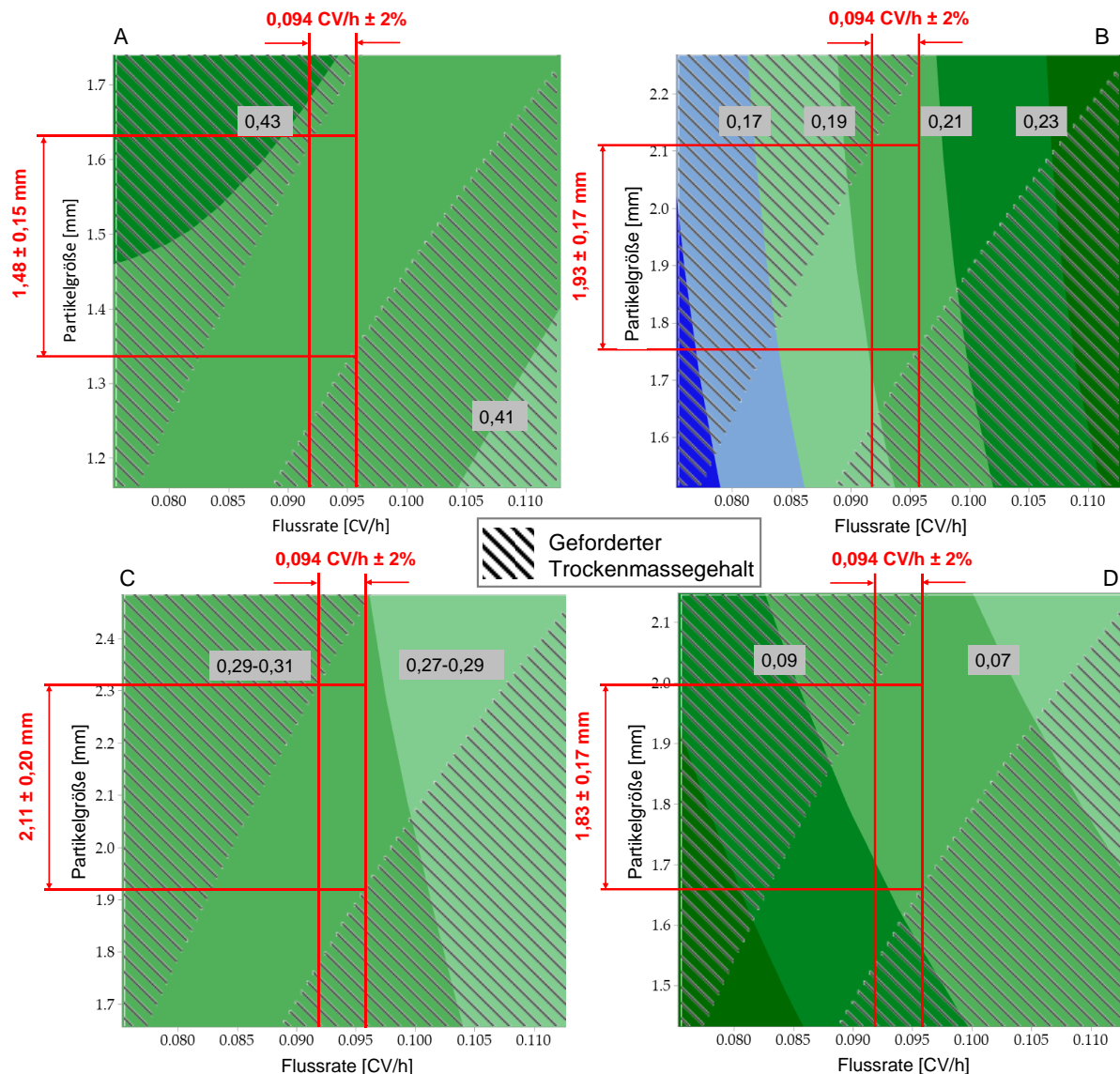


Abbildung 89: Konturdiagramme mit Design Spaces für variierende Partikelgröße und Flussrate für Komponenten A, B, C und D.

In diesem Fall ist der Trockenmassegehalt des Extraktes das entscheidende Qualitätskriterium des Produktes. Der Bereich, in dem die Schwankung des Trockenmassegehalts akzeptabel ist, liegt in jeder Abbildung zwischen den schraffierten Bereichen.

Hierbei werden im schraffierten Bereich für niedrige Flussraten zu geringe Trockenmassegehalte und im schraffierten Bereich bei hohen Flussraten zu hohe Trockenmassegehalte erreicht. Eine Abweichung des Trockenmassengehalts in beide Richtungen beeinträchtigt die Zusammensetzung und Qualität des Extrakts aufgrund unterschiedlicher Gehalte des pharmazeutischen Wirkstoffs und der Bestandteile der Zellmatrizen und hätte damit eine unterschiedliche Reinheit des Produkts zur Folge. Diese Veränderung der Zusammensetzung des Trockenmassegehaltes ist in **Tabelle 13** für zwei Betriebspunkte dargestellt. Hierbei ist der eine Vergleichspunkt die Zusammensetzung der Trockenmasse am Center Point des DoEs. Der Vergleichspunkt entspricht den Partikelgrößen der vier Pflanzensysteme bei einer Flussrate von 0,11 CV/h. Es ist zu erkennen, dass Komponente B mit einem mittleren Gehalt von 20 % am Center Point auf 24 % steigt, während Komponente C von 30 % am Center Point auf 28 % im Vergleichspunkt sinkt und Komponente D von 8 % im Center Point auf 6 % im Vergleichspunkt sinkt.

Tabelle 13: Vergleich der Zusammensetzung des Trockengehalts für zwei Betriebspunkte.

Komponente	Anteil der Komponente an der Trockenmasse (-)	
	Flussrate: 0,094 CV/h	Flussrate: 0,11 CV/h
A	0,41-0,43	0,41-0,43
B	0,19-0,21	0,23-0,25
C	0,29-0,31	0,27-0,29
D	0,07-0,09	0,05-0,07

Aus dem flussraten- und partikelgrößenabhängigen Extraktionsverhalten der vier Stoffsysteme und der daraus resultierenden veränderlichen Zusammensetzung des Trockenmassegehaltes ergeben sich die in **Abbildung 89** dargestellten Konturdiagramme. Da die Durchflussmenge bezogen auf ihre mittlere Schwankung zum einen in der Prozesszulassung genau definiert, als auch zuverlässig regelbar ist, wird die Durchflussmenge auf $0,094 \pm 0,002$ CV/h, und damit auf den Wert des Center Points des DoE mit zwei Prozent Schwankung in jede Richtung definiert. Darüber hinaus wird die zulässige Schwankung der Durchflussrate durch Komponente C und Komponente D am

unteren Ende begrenzt, da niedrigere Durchflussraten zu einer anderen Produktzusammensetzung führen würden. Die erlaubte Schwankung zu höheren Durchflussraten wird hauptsächlich durch *Komponente B* und teilweise durch *Komponente C* begrenzt. Für diesen zulässigen Schwankungsbereich der Flussrate ergibt sich für jede Komponente ein akzeptabler mittlerer Partikeldurchmesser. Die Ober- und Untergrenze wird für jede Komponente auf den Punkt festgelegt, bei dem die Zusammensetzung des Trockenrückstandes gleichbleibt, während der spezifizierte Trockenmassengehalt im Extrakt zwischen den schattierten Bereichen in jedem Fall erreicht werden muss. Dies führt zu einem Partikelgrößendurchmesser von $1,48 \pm 0,15$ mm für Komponente A, $1,93 \pm 0,17$ mm für Komponente B, $2,11 \pm 0,20$ mm für Komponente C und $1,83 \pm 0,17$ mm für Komponente D. Dies entspricht einer Schwankung von etwa ± 10 % um die Partikelgröße am Center Point. Die in der Risikobewertung getroffenen Annahme, dass die Produktqualität selbst bei einer verhältnismäßig großen Schwankung der Partikelgröße nicht gefährdet ist, hat sich durch die Analyse der Konturdiagramme als valide herausgestellt. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Partikelgrößenverteilung des Pflanzenmaterials monomodal mit einer möglichst engen mittleren Abweichung vom Mittelwert sein sollte. Starke Abweichungen innerhalb der Partikelgrößenverteilung von einer monomodalen Verteilung können dazu führen, dass die Produktqualität nicht gewährleistet werden kann, obwohl der mittlere Partikeldurchmesser innerhalb des Design Space liegt.

4.18 Einsatz von Prozessanalysetechnik (PAT) für fortschrittliche Prozesssteuerungskonzepte

Die Schlüsseltechnologie, die eine Steuerungsstrategie ermöglicht, ist die Prozessanalysetechnik (PAT). PAT wird definiert als "ein System zur Planung, Analyse und Steuerung der Fertigung durch rechtzeitige Messungen (d.h. während der Verarbeitung) kritischer Qualitäts- und Leistungsmerkmale von Materialien und Prozessen mit dem Ziel, die Qualität des Endprodukts sicherzustellen" [FDA 2004]. Diese Daten müssen in einem "Echtzeit"-Zeitraumen im Vergleich zur Prozesszeitskala verarbeitet werden, um für die Kontrolle kritischer Qualitätsattribute durch Anpassung der Prozessparameter nützlich zu sein. Leistungsdaten aus allen Verarbeitungsstufen, Leistungsdaten von Rohstoffen und prozessbegleitenden Materialien haben einen Nutzen für die Prozesssteuerung.

Mit der Implementierung der PAT kann der aktuelle Zustand des Prozesses bewertet und mögliche Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Produktqualität durch Anpassung der Prozessparameter beurteilt werden (siehe **Abbildung 90**).

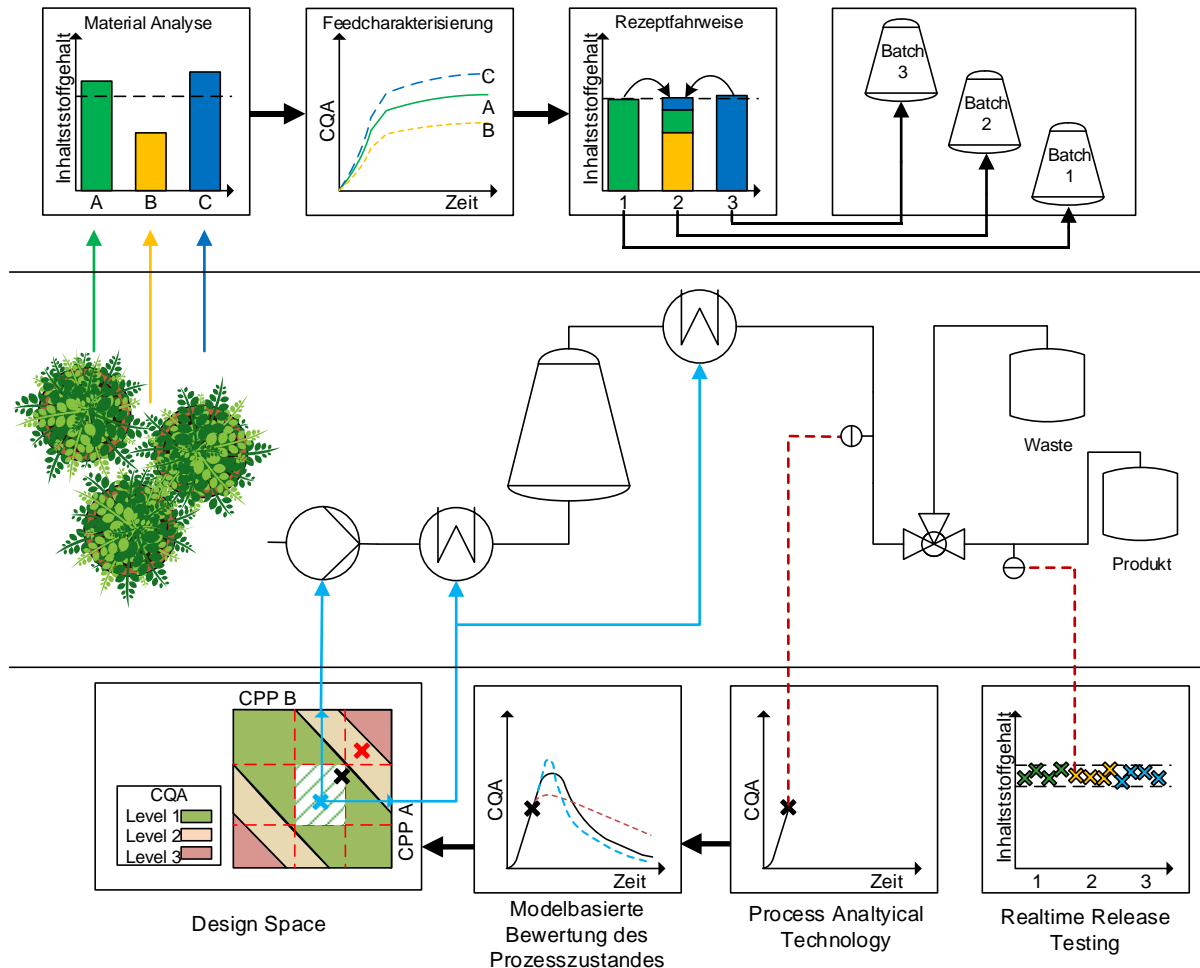


Abbildung 90: Schematische Funktionsweise eines digitalen Zwillings zur Prozesssteuerung.

Die erforderliche prozessanalytische Technologie wird erfolgreich im Labor- und Pilotmaßstab eingesetzt [Sixt 2018a].

Die durchgeführten Messungen liefern wichtige Daten, die zum Verständnis des Einflusses von Prozessvariablen auf die Reaktionschemie, Bioprozesse oder partikelbasierte Systeme beitragen. In F&E, Scale-up und Produktion ermöglicht die PAT die Messung bisher unbekannter Zwischenprodukte sowie die Beobachtung und Beschreibung von Reaktionsmechanismen und Endpunkten. Leider konzentrieren sich viele bestehende Konzepte ausschließlich auf die Entwicklung verschiedener Spektroskopie-Methoden, z.B. UV-, IR- oder Raman-Spektroskopie zur direkten Beurteilung von Qualitätsmerkmalen des

Produktes oder wichtiger NebenkompONENTEN [Rolinger 2020, Rüdts 2017]. Das PAT-System zur Prozesskontrolle überwacht Parameter, die eine Korrelation zur Leistung nachfolgender Prozessschritte zeigen.

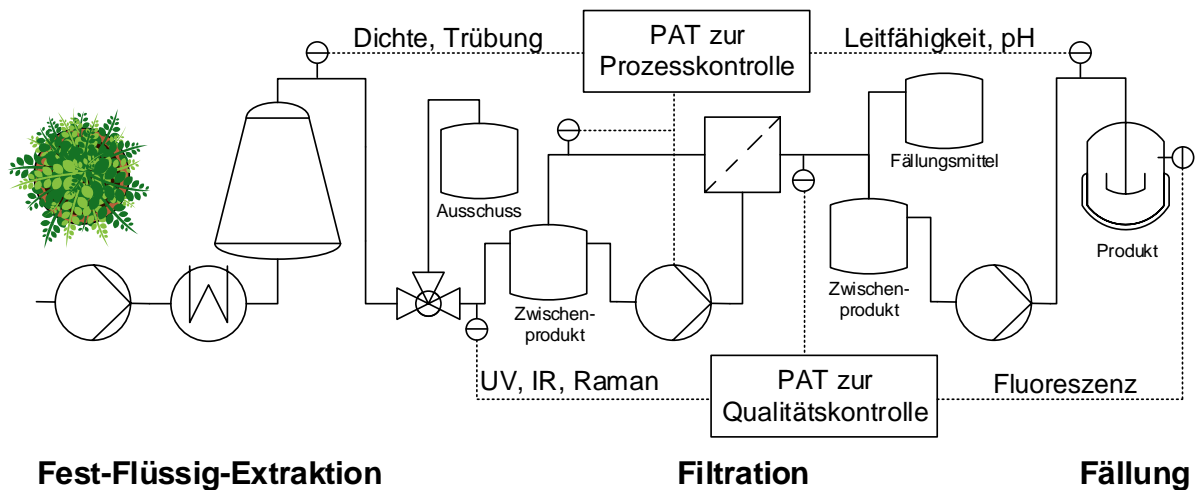


Abbildung 91: Eingliederung von Messtechnik und PAT für Prozess und Qualitätskontrolle.

Die regelungsfokussierte PAT sollte dabei alle im System enthaltenen Sensoren nutzen können. Unterstützend dazu wird qualitätsfokussiertes PAT eingesetzt, um strukturelle Merkmale relevanter Komponenten und die Konzentration bestimmter NebenkompONENTEN zu überwachen. Beide Systeme sind notwendig, um ein integriertes PAT-System zu erhalten, wie es in **Abbildung 91** gezeigt ist.

Verschiedene Extraktkomponenten können mit verschiedenen Sensoren gemessen werden. Es ist zum Beispiel möglich, verschiedene Extraktkomponenten, wie Polysaccharide, Salze und sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe zu messen, die in der extrahierten Trockenmasse während der Fest-Flüssig-Extraktion vorhanden sind. Mit der gleichzeitigen Messung verschiedener Sensorsysteme, z.B. Dichte, pH-Wert, Trübung und Leitfähigkeit, kann ein multivariates Datenprofil erstellt und analysiert werden.

4.19 Betrachtung der Umweltbilanz von Extraktionsprozessen

Für die Bewertung von Optimierungsansätzen für etablierte Verfahren oder neue Prozesse für neue Zielprodukte ist nicht nur die eine wirtschaftliche Bewertung sinnvoll. Die Bewertung der direkten und indirekten CO₂-Emissionen, die verbunden mit dem Betrieb des Prozesses entstehen, ist ebenso ein bedeutsamer Faktor und sollte berücksichtigt werden.

In der Extraktion kommen häufig getrocknete Pflanzenteile zum Einsatz, da diese eine deutlich verbesserte Haltbarkeit im Vergleich zu frischem Material besitzen und deshalb gut gelagert und transportiert werden können. Frisches Material kommt häufig in Prozessen zur Gewinnung von flüchtigen Inhaltsstofffraktionen, wie den ätherischen Ölen, zum Einsatz, die während einer Trocknung verloren gehen.

Der betrachtete Ansatz zur Prozessentwicklung, der in **Abbildung 90** gezeigt ist, umfasst auch frisch geerntetes Pflanzenmaterial, das weniger spezifische CO₂-Emissionen (global warming potential, GWP) durch die Trocknung verursacht.

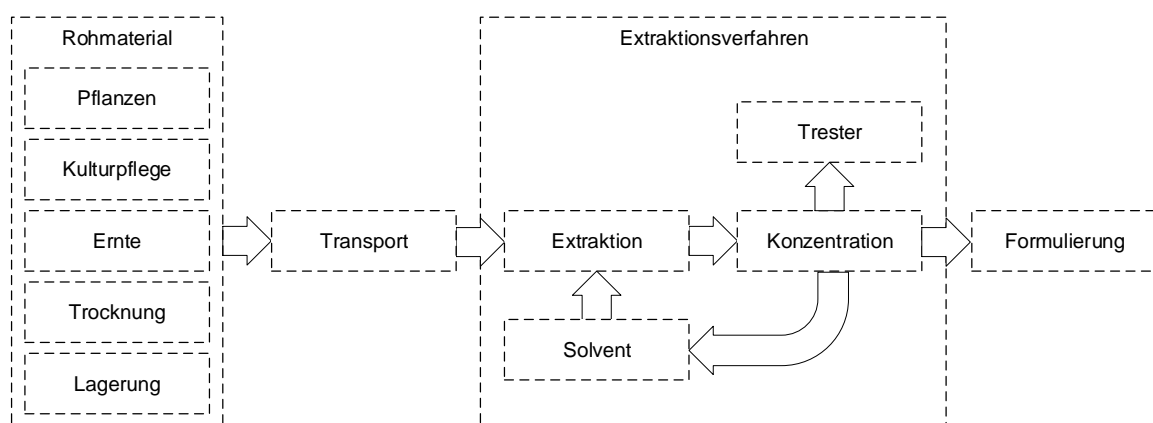


Abbildung 92: Lieferkette für pflanzliche Rohstoffe.

Die Definition des betrachteten Bilanzraumes umfasst die Lieferkette für pflanzliche Rohstoffe, inklusive Anbau, Ernte, Transport, Extraktion und Lösungsmittelrückgewinnung (vgl. **Abbildung 92**).

Die spezifischen CO₂-Emissionen von Anbau und Ernte sind stark von der Intensität der Kulturpflege und dem Hektarertrag der Feldfrucht abhängig. Der Vergleich von Literaturdaten zum Anbau von Energiemais mit hohem Flächenertrag aus [Kraatz 2013], mit Tabak (vgl. [Zafeiridou 2018]) und

Sonderkulturen, wie Gemüse und Salat (vgl. [Tongwane 2016]), zeigt einen ähnlichen Ausstoß von 0,5 – 1 ertragsspezifischen CO₂-Äquivalenten.

Der Vergleich von Anbau und Verarbeitungsprozessen, die unmittelbar vor der Extraktion ansetzen, deckt ein großes Einsparpotential bei der Trocknung des Materials auf (vgl. **Abbildung 93**).

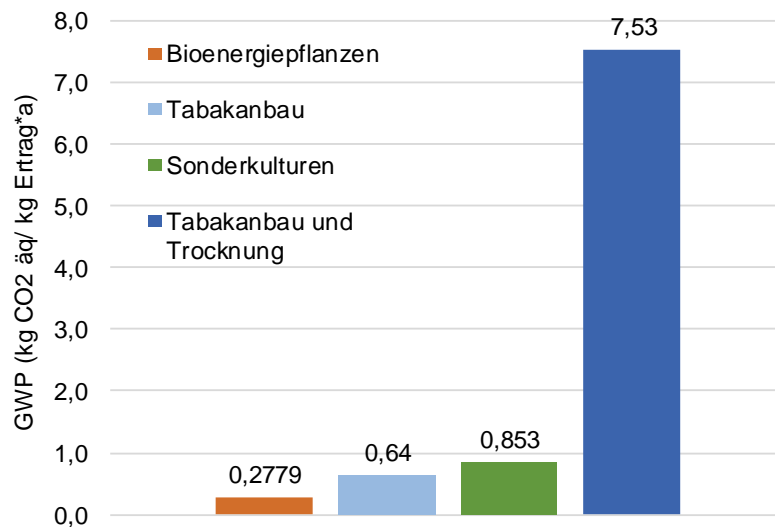


Abbildung 93: GWP der Rohmaterialbereitstellung für die Extraktion. Basierend auf Daten von [Kraatz 2013, Tongwane 2016, Zafeiridou 2018].

Durch die Nutzung von frischem, ungetrockneten Pflanzenmaterial kann 90 % des GWP in Kohlenstoffdioxid-Äquivalenten eingespart werden. Dieser Ansatz ist mit etablierten Konzepten und stationären Anlagen zur Verarbeitung von Pflanzenmaterial nicht umsetzbar und erfordert die Entwicklung von neuen Geschäftsmodellen und den dafür benötigten Technologien.

Die industriellen Herstellverfahren der Extraktionsindustrie sind stark von traditionellen Rezepturen geprägt, die ein hohes Optimierungspotential besitzen. Die Optimierung des in **Abbildung 94** gezeigten Verfahrens ergibt ein Einsparpotential von 55 % für das benötigte Lösungsmittel, das sich allein aus der Modernisierung des Extraktionsverfahrens auf eine durchgängige Perkolation ergibt.

Der Vergleich mit einem einfachen Mazerationsverfahren zeigt in diesem Fall kein Optimierungspotential. Dieser Vergleich ist allerdings nicht ohne weiteres auf andere Pflanzenmaterialien zu übertragen, weshalb der Vergleich verschiedener Herstelltechnologien im Rahmen der Prozessentwicklung ein wichtiges Werkzeug zur Effizienzsteigerung ist.

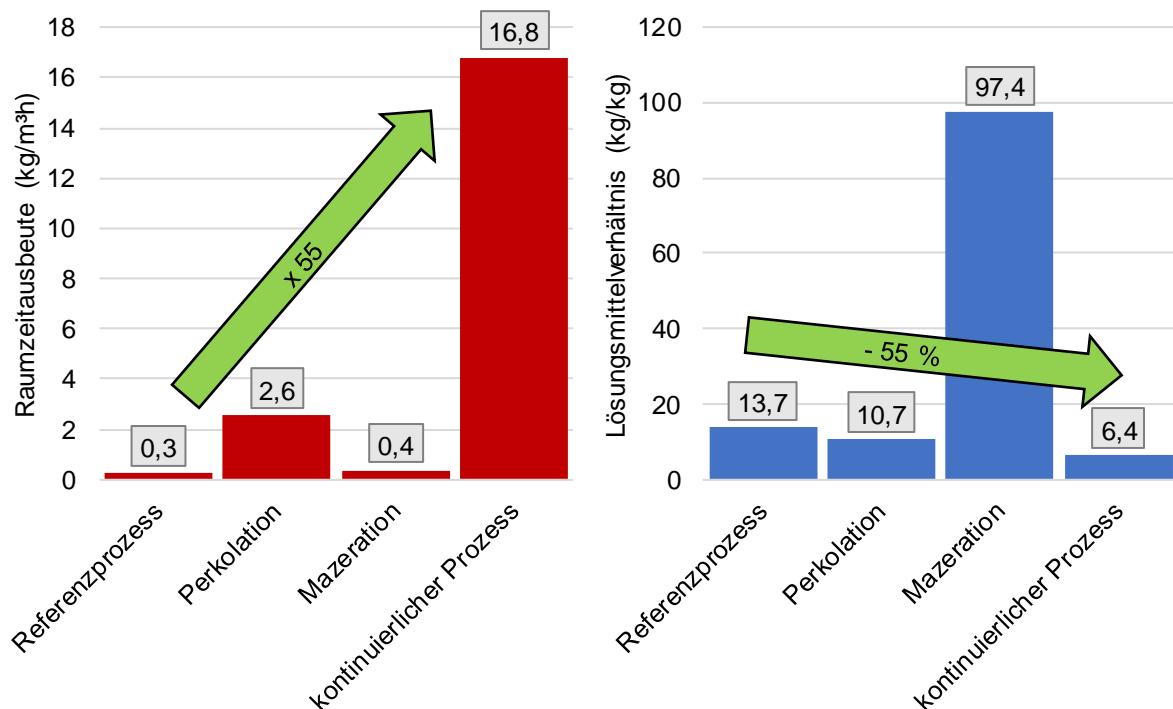


Abbildung 94: Lösungsmittel-Einsparpotential eines typischen Industrieprozesses zur Extrakterstellung.

Der Vergleich von Extraktionsverfahren zeigt ein deutliches Potential für signifikante Verbesserungen auf. Das GWP des gezeigten Prozesses wird zu 99 % durch die Trocknung der Rohstoffe verursacht (vgl. **Abbildung 95**). Als direkte Folge reduziert jede Ausbeuteerhöhung direkt den Gesamtfußabdruck des Prozesses.

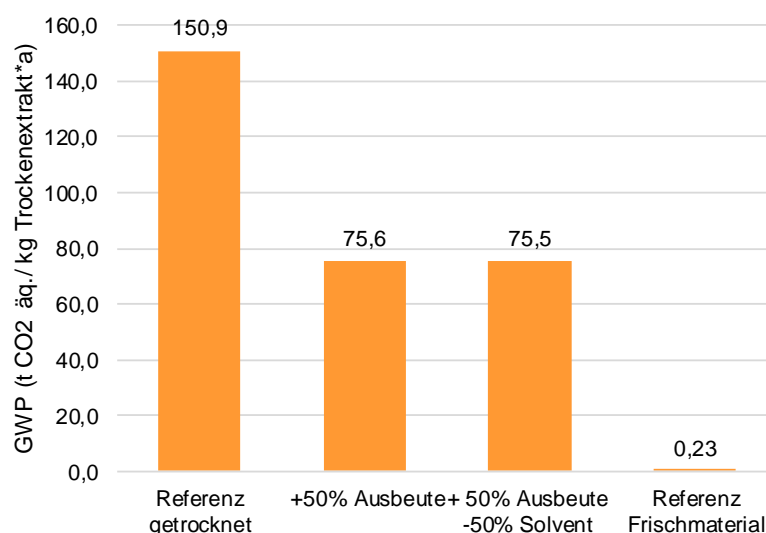


Abbildung 95: Auswirkungen von Ertragsverbesserungen auf den spezifischen GWP von Extraktionsprozessen.

Ein Wechsel von traditionellen Mazerationen zu erschöpfenden Perkolationen erhöht die Ausbeute um bis zu 80 %. Verarbeitungszeiten von bis zu mehreren

Tagen und Lösungsmittelvolumen von mehr als 10 L pro Kilogramm extrahiertem Rohstoff sind keine Seltenheit und teilweise Bestandteil traditioneller Rezepturen. Dieses Verfahren wird als industrieller Referenzprozess definiert und mit gängigen Optimierungsansätzen verglichen (vgl. **Tabelle 14**).

Tabelle 14: Möglichkeiten der Extraktionsoptimierung.

Optimierung	Ausbeute	Solvent	Temperatur	Energie-intensivierung
Referenzprozess	0%	0%	20°C	0%
Ausbeutesteigerung	+80%	0%	20°C	0%
Verbesserte Solventnutzung	+50%	-50%	20°C	0%
PHWE	+50%	-50%	120°C	0%
PHWE mit Energieintegration	+50%	-50%	120°C	75%

Der Vergleich verschiedener Extraktionsmethoden, d.h. Perkolation, Mazeration, PHWE oder Dampfdestillation, ermöglicht höhere Ausbeuten des Extraktionsprozesses von 30-80 % [Sixt und Strube 2018].

Darüber hinaus ermöglicht die richtige Wahl von Partikelgröße und Temperatur schnelle Extraktionen, wodurch das erforderliche Lösungsmittel drastisch um den Faktor 2 verringert wird [Sixt und Strube 2017a]. Die Heißwasserextraktion (PHWE) nutzt die Eigenschaften von Wasser mit bis zu 200 °C für schnelle und erschöpfende Extraktionen [Sixt 2018c, Sixt und Strube 2017b]. Dies ermöglicht es, Ethanol oder andere organische Lösungsmittel durch Wasser und Energie zu ersetzen. Die spezifischen Emissionen der Extraktionsverfahren werden in der Folge nicht durch die Bereitstellung des Extraktionsmittels verursacht, sondern fallen bei der Energiebereitstellung an. Deshalb profitiert die PHWE stärker als etablierte organische Extraktionsmittel vom Einsatz von regenerativen Energien, wenn bei deren Erzeugung geringere Emissionen verursacht werden (vgl. **Abbildung 96**).

Das Konzept der PHWE kann weiter optimiert werden, indem Strategien zur Energieintegration oder zur kostengünstigen Wasserrückgewinnung auf der Basis von Nanofiltration umgesetzt werden. Insgesamt ermöglicht dies eine Reduktion von 70 % der gesamten spezifischen CO₂-Emissionen verglichen mit dem Referenzprozess.

Die politische Forderung nach klimaneutraler Herstellung erfordert eine Reduzierung des GWP bei steigenden Produktmengen in Verbindung mit sinkenden Herstellkosten, um auf dem Weltmarkt wettbewerbsfähig zu sein. Darüber hinaus müssen die notwendigen Investitionen in innovative grüne Technologien, die in den Produktionsbetrieb überführt werden sollen, erwirtschaftet werden.

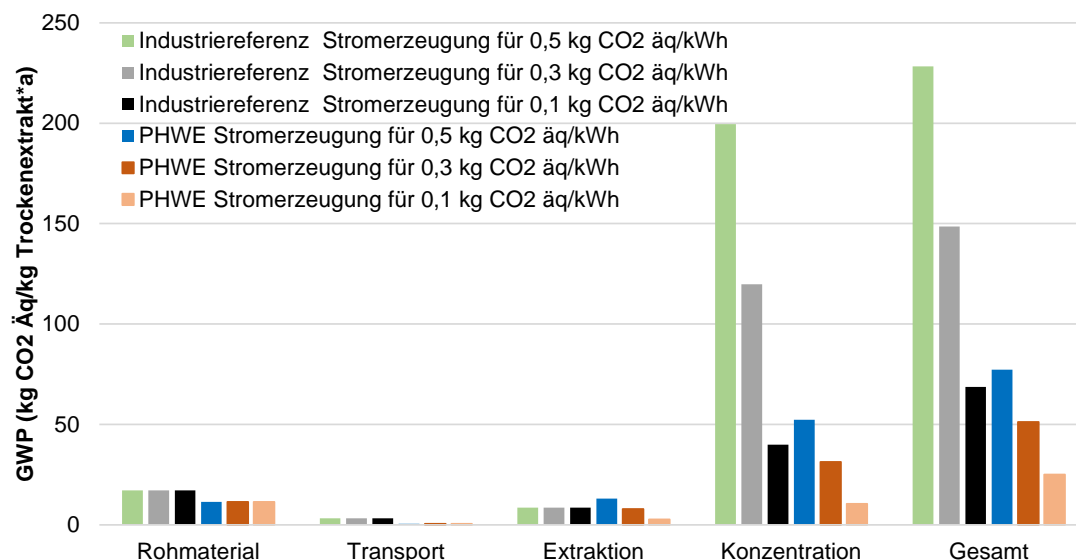


Abbildung 96: Abhängigkeit der Extraktionsprozesse von indirekten CO₂-Emissionen aus der Stromerzeugung.

Die chemisch-pharmazeutische Industrie ist die drittgrößte Branche in Deutschland mit rund 500.000 Beschäftigten und 200 Mrd € Umsatz im Jahr 2019 für Chemie/Pharma in Deutschland, mit einem GWP von 30 Mt CO₂-Äquivalenten und 163 TWh Energiebedarf. Der VCI hat darauf hingewiesen, dass 50 Mrd. € zusätzliche Investitionen und 650 TWh zusätzliche grüne Energie zu den bestehenden rund 250 TWh benötigt werden, um klimaneutral zu werden.

Beispielsweise erzeugt BASF 3,5 Mt CO₂-Äquivalente pro Jahr (Scope2) im Jahr 2019, Bayer 3,71 Mt CO₂-Äquivalente bei einem Energiebedarf von 38,7 PJ (2019) und Boehringer 3 Mt CO₂-Äquivalente bei 2 TWh Energiebedarf (2012) [BASF 2019, Bayer 2019, Boehringer Ingelheim 2020].

Grundchemikalien wie Ammoniak, Harnstoff, Methanol erzeugen ein GWP von 2-5 kg CO₂äq/kg Produkt [Geres 2020]. Wie in **Abbildung 95** zu sehen, sind pflanzliche Extrakte um den Faktor 100 weniger effizient.

Verglichen mit dem jährlichen GWP von 188 Mt CO₂-Äquivalenten der deutschen Industrie bei einem Energiebedarf von 750 TWh ist der Anteil der pflanzlichen Arzneimittel mit 0,007 % des industriellen GWP minimal.

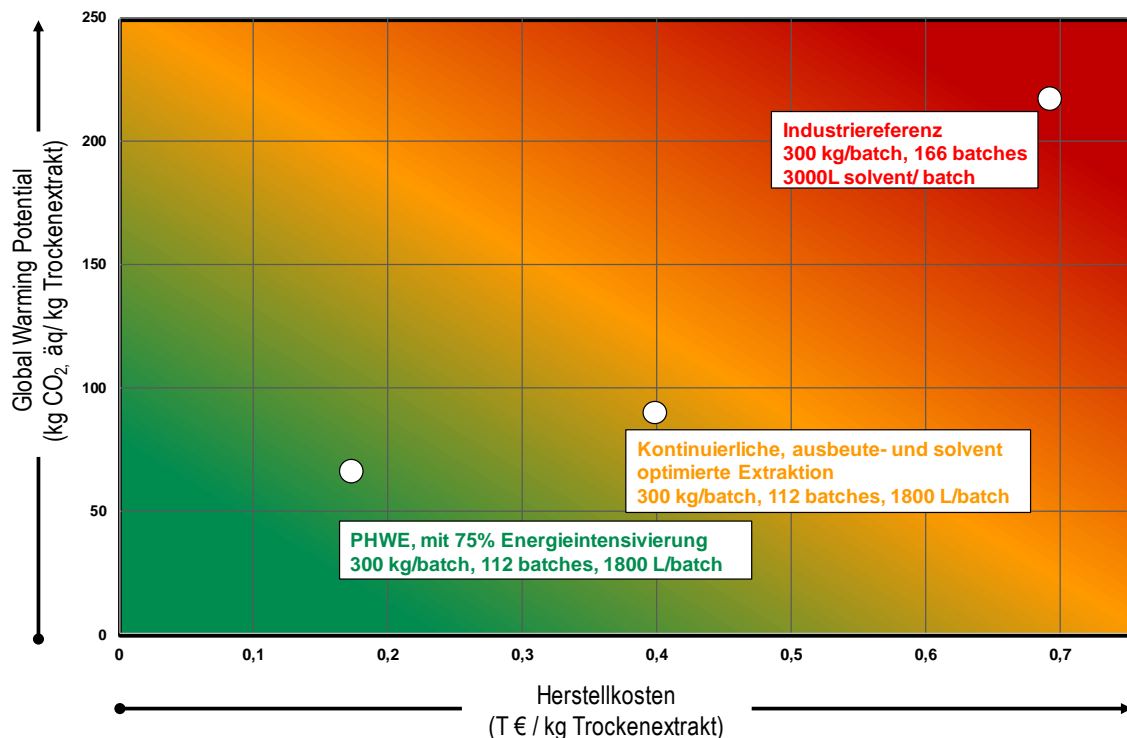


Abbildung 97: Portfoliodarstellung zum Vergleich von Herstellkosten und Global Warming Potential der Prozessoptimierungsansätze für Extrakte aus pflanzlichen Rohstoffen.

Eine Einsparung des Treibhauspotentials auf Kosten der Wirtschaftlichkeit des Prozesses stellt keine nachhaltige Lösung dar. Die technologische Innovation zur Reduktion des GWP muss ebenfalls eine Reduktion der Herstellkosten bieten, um die Investition in eine neue Technologie zu rechtfertigen. Die wasserbasierte PHWE bietet ein Einsparpotential, das über die Optimierung der konventionellen Extraktionstechnik hinausgeht, wie in **Abbildung 97** gezeigt.

Pflanzliche Produkte haben das Potential zur Nachhaltigkeit, weil sie auf natürlichen Rohstoffen basieren. Technologien, wie z.B. Prozessintensivierung durch Integration von Mahlung und Sichtung, die Überführung von Chargen in den kontinuierlichen Betrieb und die Substitution organischer Lösungsmittel durch wasserbasierte Verarbeitung wurden entwickelt und haben sich in Kombination mit der Prozessmodellierung auf der Grundlage von behördlich geforderten Quality-by-Design-Ansätzen zur autonomen Verarbeitung als machbar erwiesen.

5. Resümee und Ausblick

Aufbauend auf den Arbeiten zur Charakterisierung von Feedströmen [Koudous 2016] und der Entwicklung und Validierung von physiko-chemischen Modellen [Sixt 2018b] bildet die vorgelegte Arbeit einen systematischen Rahmen zur Anwendung dieser Methoden zur Risikobewertung und Risikokontrolle von Prozessen. Dabei wurden alle Bereiche, angefangen von der Definition der Qualitätsparameter bis zum kontinuierlichen Verbesserungsprozess und Ansätzen für automatisierte Prozesse dargestellt und diskutiert.

Der methodische Ansatz zur Integration der Qualitätssicherung entsprechend dem QbD-Gedanken zeigt dabei, dass eine rein experimentelle Beschreibung von Prozessen für eine umfassende Charakterisierung und Risikobewertung nicht ausreicht. Die Beschreibung von physiko-chemischen Stofftransporteffekten und die Validierung von Modellen zur Beschreibung von Gleichgewicht, Fluidodynamik und Stofftransportkinetik ist ein essenzieller Bestandteil der Methodik, der besonderes Potential für die ganzheitliche Betrachtung von Prozessketten besitzt.

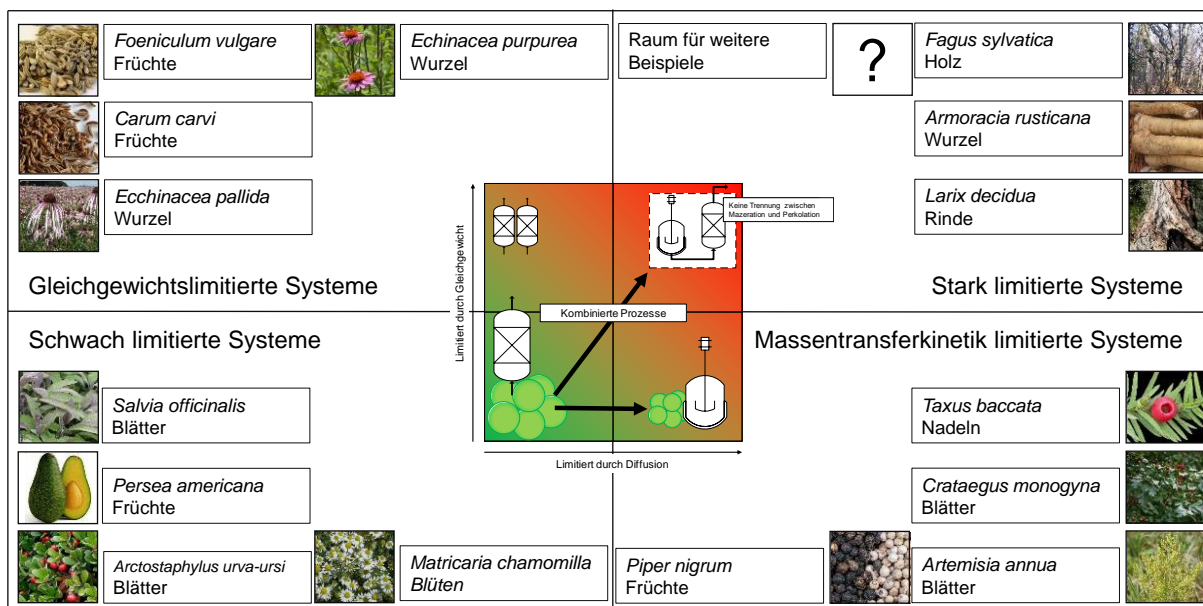


Abbildung 98: Schematische Einteilung von pflanzlichen Rohstoffen basierend auf den auftretenden Stofftransportlimitierungen.

Dieser Ansatz ermöglicht die Entwicklung einer Systematik für die Einteilung von Rohstoffen anhand der Stofftransportlimitierungen, wie in **Abbildung 98** an verschiedenen Beispielen dargestellt. Dieses neu entwickelte, standardisierte Vorgehen ermöglicht eine schnelle und effiziente Auswahl eines optimalen

Verarbeitungsverfahrens und spart Entwicklungsaufwand, der stattdessen in die Industrialisierung der Verfahrenslösungen investiert werden kann.

Im Rahmen der dargestellten Arbeiten konnte der Vorteil einer umfassenden Prozessbetrachtung herausgearbeitet werden, die sowohl die Bewertung von Materialparametern, wie Partikelgröße, Restfeuchte oder Ernteverfahren, als auch Prozesse zur Steigerung der Extraktreinheit, beispielsweise die Präzipitation zusätzlich zur Extraktion, beinhaltet. Diese erweiterte Prozessbetrachtung ermöglicht die Reaktion auf die naturgemäß auftretenden Schwankungen des pflanzlichen Rohstoffes, die bei Beschränkung auf eine Extraktion nicht möglich ist.

Die Definition von Bereichen, in denen die identifizierten Prozessparameter einen akzeptablen Einfluss auf die Qualität des Produktes zeigen, ist ein wichtiger Schritt für die Etablierung von modellbasierten Konzepten der Prozesssteuerung. Ein solcher Design-Space konnte am Beispiel eines komplexen Extraktes bestehend aus vier Komponenten für die Sicherstellung einer definierten Zusammensetzung entwickelt werden.

Das Konzept für die Einbindung von qualitätsrelevanten Messgrößen, beispielsweise der Trübung für die Präzipitation von Extraktbestandteilen oder die Leitfähigkeit der Waschlösung für die Extraktion des Präzipitates zur Steuerung von gesamten Prozessen, kann PAT-Konzepte erweitern, die sich bisher auf die Charakterisierung von Strukturmerkmalen der Zielstoffe, beispielsweise durch spektroskopische Verfahren, beschränken. Aufbauend auf der systematischen Prozessentwicklung schlägt die vorgestellte Arbeit einen Ansatz zur Prozesskontrolle vor, der die Synergien verschiedener Kontrollansätze nutzt.

Abschließend wird das Optimierungspotential von verschiedenen Prozesskonzepten im Vergleich zu einem industriellen Referenzprozess dargestellt und im Hinblick auf Ökologie und Kosteneffizienz bewertet. Gegenüber der bestehenden Definition eines „grünen Prozesses“ bietet diese Methodik den Vorteil von quantifizierbaren und vergleichbaren Kennzahlen, die einen direkten Vergleich von Prozessalternativen ermöglichen. Darüber hinaus kann neues Optimierungspotential, wie die Nutzung von Frischmaterial oder die Fokussierung auf effiziente Solventrückgewinnung als Stellschraube für die Optimierung eines Gesamtprozesses identifiziert werden.

Nur mit Hilfe einer solchen quantifizierbaren Bewertung kann das Potential von innovativen, als grün geltenden Extraktionsverfahren, wie natürliche tief eutektische Lösungsmittel (NADES), der intensivierte Energieeintrag durch Ultraschall, Mikrowelle oder gepulstes elektrisches Feld bewertet werden.

Die qualitative Bewertung der Heißwasserextraktion als grünes Verfahren, das die Substitution von organischen Extraktionsmitteln ermöglicht, konnte im Rahmen der vorgestellten Arbeit einer quantifizierten Reduktion des GWP von 70 % unterstützt werden. Es bleibt zu überprüfen, ob andere grüne Verfahren ein vergleichbares Potential besitzen und entsprechend vielversprechende Verfahren für eine Industrialisierung darstellen.

Ausgehend vom dargestellten Potential zur Einsparung von 90 % des erzeugten GWPs durch die Verwendung von frischen Pflanzenmaterial (vgl. **Abbildung 93**) und das Einsparpotential von 55 % des Lösungsmittels bei kontinuierlichen Prozessen (vgl. **Abbildung 94**) kann ein Bedarf für neue Geschäftsmodelle abgeleitet werden.

Ein mögliches Konzept bildet eine mobile Extraktionseinheit, wie sie in **Abbildung 99** skizziert ist.

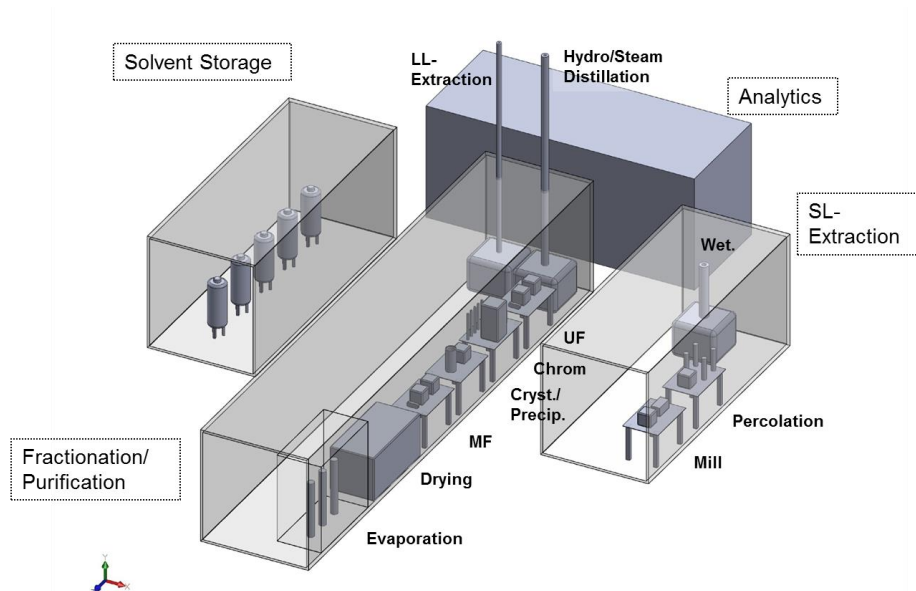


Abbildung 99: Konzept einer mobilen und modularen Extraktionsanlage zur dezentralen Verarbeitung von Pflanzenmaterial.

Bestehende Extraktionsanlagen zur absatzweisen Extraktion besitzen nur eine eingeschränkte Produktivität und benötigen deshalb haltbare Rohstoffe. Diese Haltbarmachung erfolgt traditionell im Anschluss an die Ernte. Die im Rahmen der Trocknung abgetrennte Feuchtigkeit muss im Anschluss im Rahmen der

Extraktion als Solvent bereitgestellt werden und im weiteren Prozessverlauf während der Solventrückgewinnung erneut vom Pflanzenmaterial abgetrennt werden.

Eine mobile Extraktionsanlage, die unmittelbar nach der Ernte eine Gewinnung der Inhaltsstoffe ermöglicht, kann eine Alternative darstellen, die sowohl auf die Trocknung des Pflanzenmaterials verzichtet als auch die Vorteile einer kontinuierlichen Prozessführung nutzen kann. Die Voraussetzung für die Umsetzung eines solchen Konzeptes ist eine risikobasierte Prozessentwicklung und die darauf aufbauende Entwicklung eines Prozesskontrollkonzeptes, das einen autonomen, kontinuierlichen Betrieb einer Extraktionsanlage am Anbauort ermöglicht.

Das Konzept zur Prozessentwicklung, das im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und vorgestellt wurde, kann die Grundlage eines solchen autonomen Prozesskonzeptes bilden.

6. Symbolverzeichnis

6.1 Formelzeichen

Symbol	Bedeutung	Einheit
A	cm ²	Fläche
a _p	1/m	spezifische Oberfläche
Bo	-	Bodenstein-Zahl
c	mol/cm ³	Konzentration
D	cm ² /s	Diffusionskoeffizient
d	cm	Partikeldurchmesser
D ₁₂	cm ² /s	binärer Diffusionskoeffizient
D _{ax}	cm ² /s	axialer Dispersionskoeffizient
D _{eff}	cm ² /s	effektiver Diffusionskoeffizient
E _A	J/mol	Aktivierungsenergie
h	cm	Höhe des Ölfilms
K	-	Gleichgewichtskonstante
k	-	Geschwindigkeitskonstante
k _f	cm/s	Stoffübergangskoeffizient
k ₀	-	präexponentieller Frequenzfaktor
L	m	Reaktorlänge
M	g/mol	molare Masse
m	g	Masse
n	mol	Stoffmenge
p	bar	Druck
p _i [*]	bar	Dampfdruck der Komponente i
p _i ⁰	bar	Sättigungsdampfdruck
Pe	-	Péclet-Zahl
q	g/cm ³	Beladung des Pflanzenmaterials
q _{max}	g/cm ³	Maximalbeladung des Pflanzenmaterials
r	cm	Radius/ radiale Koordinate
R	cm	Außenradius
R	J/K s	Allgemeine Gaskonstante
Re	-	Reynolds-Zahl
Sc	-	Schmidt-Zahl
Sh	-	Sherwood-Zahl
t	s	Zeit
\bar{t}	s	mittlere Verweilzeit
TMP	bar	Transmembrandruck (engl. Transmembrane pressure)
u	m/s	Leerrohrgeschwindigkeit

Symbolverzeichnis

V	cm ³ /mol	molares Volumen
w _r	-	Reinheit
x	cm	Längenkoordinate
x	-	Stoffmengenanteil in Flüssigphase
z	cm	Koordinate in Flussrichtung

6.2 Griechische Symbole

Symbol	Einheit	Bedeutung
δ	-	Konstriktivität
Δ	-	Differenz
ε	-	Porosität
η	Pa*s	dynamische Viskosität
σ ²	s ²	Varianz der Verweilzeit
τ	-	Tortuosität

6.3 Indizes

Symbol	Bedeutung
P	Partikel
BC	broken cells, aufgeschlossene Zellen
eff	effektiv
eq	im Gleichgewicht
int	intern, im Inneren
L	liquid, flüssig
LLE	liquid/liquid equilibrium, Flüssig/Flüssig Gleichgewicht
max	maximal
O	in Öl
PM	Pflanzenmaterial
TR	Trockenrückstandsgehalt
V	in Gas
vap	vapor, gasphase
VLE, II/III-V, i	vapor/liquid equilibrium, Gas/Flüssig Gleichgewicht
W	in Wasser
ZK	Zielkomponente

6.4 Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
BMWi	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
CQA	Critical Quality Attribute, kritische Qualitätsattribute
CTD	Common Technical Document
CV	Column Volume, Säulenvolumen
DAD	Diodenarray-Detektor
DMSO	Dimethylsulfoxid
DoE	Design of Experiments, statistische Versuchsplanung
ELSD	Lichtstreuendetektor
EtOH	Ethanol
EU	Europäische Union
F & E	Forschung und Entwicklung
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
GC	Gaschromatograph
GMP	good manufacturing practice, gute Herstellpraxis
GWP	global warming potential, Treibhauspotential
HPLC	High performance liquid chromatography,
ICH	International Conference on Harmonization
IR	Infrarot
LLE	Liquid/Liquid Equilibrium, Flüssig-Flüssig Gleichgewicht
NADES	natürliche tief eutektische Lösungsmittel
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PAT	Prozessanalysetechnologien
PHWE	Pressurized hot water extraction, Heißwasserextraktion
PTFE	Polytetrafluorethylen
QbD	Quality by Design
QTPP	Quality Target Product Profil
RP	Reversed phase, Umkehrphase
SLE	Solid/Liquid Equilibrium, Fest-Flüssig Gleichgewicht
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
VCI	Verband der chemischen Industrie
VLE	Vapor/Liquid Equilibrium, Gas-Flüssig Gleichgewicht

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strategie zur Qualitätssicherung pharmazeutischer Produkte durch Quality-by-Design [Uhlenbrock 2017].	2
Abbildung 2: Darstellung der Verfahrensprinzipien der A: Mazeration, B: Perkolation, C: Hydrodestillation und der D: Soxhletierung.	3
Abbildung 3: Vergleich von Wasser-, Wasserdampf- und Dampfdestillation nach [LfL 1992, Rechenberg 1910, Tuley de Silva 1995].	4
Abbildung 4: Darstellung der Staude (Prof. Dr. R. Bauer, Graz) und Wurzelteile (Dr. H.J. Pfänder, Kiel) der <i>Echinacea pallida</i> NUTT. [Wichtl 2009].	5
Abbildung 5: REM/TEM Aufnahmen von intakten und zerstörten Drüsenhaaren von Majoran (A) und Origanum (B) [Lange 2012].	6
Abbildung 6: Mikroskopische Darstellung (A) und FT-IR-Mapping (B) von Eibennadeln und Lokalisierung des Inhaltstoffes 10-DAB [Gudi 2015].	6
Abbildung 7: Überblick über gängige Isothermen zur Beschreibung der Gleichgewichtsbeziehung in der Extraktion (A: Henry-Isotherme, B: Freundlich-Isotherme, C: Langmuir-Isotherme, D: limitierte Beladung).	11
Abbildung 8: Erniedrigung des Siedepunktes für unmischbare Flüssigkeiten am Beispiel von Limonen und Wasser.	15
Abbildung 9: Hofmeister-Reihe für ausgewählte Anionen (eigene Darstellung nach [Hofmeister 1988]).	17
Abbildung 10: Wissen bezüglich kommerzieller Pflanzen [Cravotto 2010].	19
Abbildung 11: Common technical document (CTD).	20
Abbildung 12: Typische Kategorisierung von Risiken im Ishikawa-Diagramm.	23
Abbildung 13: Schematische Darstellung von voll- und teilfaktoriellen Versuchsplänen.	25
Abbildung 14: Darstellung eines Wirkflächenversuchsplan und Darstellung der Parameterwechselwirkung und Form eines Konturdiagramms.	26
Abbildung 15: Darstellung der Spezifikationsgrenzen eines Design-Spaces.	26
Abbildung 16: Exemplarischer Design Space nach [ICH EWG 2009].	27
Abbildung 17: Produkt Lebenszyklus Modelle [Ecochain 2019].	28

Abbildung 18: Emissionsbilanz von erneuerbaren Energieträgern aus [Memmler 2017].	29
Abbildung 19: Fließbild der Mehrsäulenanlage.	31
Abbildung 20: Darstellung und Blockplan der automatisierten Probenahme.	32
Abbildung 21: Steuerungsinterface der Mehrsäulenanlage.	32
Abbildung 22: Anlagenfließbild der Heißwasserextraktionsanlage.	33
Abbildung 23: Säulenbauteile der PHWE-Anlage.	34
Abbildung 24: Darstellung der Versuchsanlage.	35
Abbildung 25 Versuchsaufbau der Mazeration.	36
Abbildung 26: Vorgang der Materialvorbereitung und Bestimmung der Partikelgrößen.	36
Abbildung 27: Elutionsprofil der HPLC-Anlage.	37
Abbildung 28: Kalibrierungsgerade des ELSD.	39
Abbildung 29: Schematische Darstellung des Pressvorganges und Massenbilanz.	41
Abbildung 30: Herausforderungen für die Verfahrenstechnik zwischen Landwirtschaft und Anwendung angelehnt an [Uhlenbrock 2019].	44
Abbildung 31: Vergleich der Struktur von modifizierten Polysacchariden.	46
Abbildung 32: Prozessentwicklung einer autonomen Extraktionseinheit.	48
Abbildung 33: Ishikawa-Diagramm für den betrachteten Prozess zur gleichzeitigen Extraktion von vier verschiedenen Arzneipflanzen.	49
Abbildung 34: Vergleich der Anlagenskalen zur Validierung der Skalenübertragung.	50
Abbildung 35: Sprungantwort der Produktionsanlage.	51
Abbildung 36: Sprungfunktion und Sprungantwort der Laboranlage mit Extraktionssäule im Bypass.	52
Abbildung 37: Sprungfunktion und Sprungantwort der Laboranlage mit gefüllter Extraktionssäule.	52
Abbildung 38: Verweilzeitverteilungen der Laboranlage und der Produktionsanlage.	53

Abbildung 39:Risikofaktoren des Rohmaterials.....	54
Abbildung 40: Vergleich des Inhaltsstoffgehaltes von unbehandeltem (dunkel) und behandeltem (hell) Pflanzenmaterial in verschiedenen Pflanzenteilen. ...	55
Abbildung 41: Inhaltsstoffanteil im Extrakt (links) und Vergleich von Pflanzenmaterial und Extrakt mittels Konzentrationsfaktor (rechts).....	57
Abbildung 42: Vergleich des Gehaltes einer Nebenkomponeute von unbehandeltem (dunkel) und behandeltem (hell) Pflanzenmaterial in verschiedenen Pflanzenteilen.....	57
Abbildung 43: Zusammenhang zwischen Inhaltsstoffgehalt des Extraktes und der Asche-Bestimmung verschiedener Pflanzenmaterialien.	59
Abbildung 44: Zusammenhang zwischen Inhaltsstoffgehalt des Extraktes und Trocknungsverlustes verschiedener Pflanzenmaterialien.	60
Abbildung 45:Abhängigkeit des Inhaltsstoffgehaltes vom Anbauort der Komponente B.....	61
Abbildung 46: Vergleich der Partikelgrößenverteilung von 2 Chargen des Materials B.....	61
Abbildung 47: Haupteffekte des Versuchsplanes zur Bestimmung der Interaktion der Bestandteile des Extraktionsansatzes.....	62
Abbildung 48: Wechselwirkungen der Bestandteile des Extraktionsansatzes.	63
Abbildung 49: Vergleich der Massenanteile der Extraktionsvorlage und der Trockenmasseanteile einer komplexen Extraktionsmischung aus 4 Pflanzen (Material A, B, C, D).....	63
Abbildung 50: Inhaltsstoffprofile eines Pflanzenextraktes aus dem Lösungsmittelscreening (Zielkomponente rot, polare Fraktion gelb, unpolare Fraktion blau markiert).....	64
Abbildung 51: Solventscreenings für organisch/wässrige Lösungsmittel.....	65
Abbildung 52: Vergleich von Prozessalternativen für die Verarbeitung von Pflanzenmaterial.....	67
Abbildung 53: Abhängigkeit des Konzentrationsverlaufs einer Mazeration von der Partikelgröße des Pflanzenmaterials.....	68
Abbildung 54: Einfluss der Partikelgröße auf die Ausbeute der Perkolation von Material B mit hohem und geringem Feinanteil.	69

Abbildung 55: Versuchsansatz zur Bestimmung des Temperatureinflusses auf das Extraktionsergebnis der PHWE.	70
Abbildung 56: Einfluss der Verweilzeit des Extraktionsmittels auf das Extraktionsergebnis der PHWE.	71
Abbildung 57: Einfluss der Temperatur des Extraktionsmittels auf das Extraktionsergebnis der PHWE.	71
Abbildung 58: Vergleich von mechanischer und thermischer Extraktionsmittelrückgewinnung.	73
Abbildung 59: Vergleich der Chromatogramme des nicht-hydrolysierten Hexanextrakts (blau) mit dem hydrolysierten Extrakt (rot). (Die Zielkomponente hat eine Retentionszeit von etwa 13 Minuten und ist rot markiert).	75
Abbildung 60: Mazeratorinhalt nach beendeter Extraktion und präzipitiertes Extrakt, links: unvollständige Verseifung, rechts: vollständige Verseifung.	75
Abbildung 61: Einfluss der Mazerationszeit auf das Inhaltsstoffprofil der Extrakte nach anschließender Verseifung.	76
Abbildung 62: ELSD-Chromatogramm aus dem Überstand des Salzscreenings.	78
Abbildung 63: DAD-Chromatogramm bei 205 nm aus dem Überstand des Salzscreenings.	78
Abbildung 64: Auslauffunktion der Bürette (links) und Trübungsverlauf (rechts).	79
Abbildung 65: Vergleich der Chromatogramme verschiedener Waschlösungen.	80
Abbildung 66: Zusammenstellung möglicher Prozessalternativen.	81
Abbildung 67: Ishikawa-Diagramm zur Identifikation kritischer Parameter in dem entwickelten Prozess.	82
Abbildung 68: Schematischer Ablauf der Prozessentwicklung basierend auf Modell und Experiment.	83
Abbildung 69: Workflow der Modellvalidierung angelehnt an [Sixt 2018d].	84
Abbildung 70: Modellierungstiefen der Pflanzenextraktion vgl. [Roth 2020]. ..	85
Abbildung 71: Bilanzvolumen (BV) der Wasser- und Dampfdestillation nach [Roth 2020].	86

Abbildung 72: Einzelparameterstudien zur Ausbeute der Dampfdestillation von Kümmel.....	89
Abbildung 73: Pareto Diagramm der standardisierten Effekte für die Ausbeute bei 5 Minuten ($\alpha=5\%$).	90
Abbildung 74: Modellparameterbestimmungskonzept.....	92
Abbildung 75: Carvon-Isothermen des Kümmelsystems.....	93
Abbildung 76: Dampfdrücke des Kümmelsystems [Steele 2002, Wexler 1976].	94
Abbildung 77: Dampf-Flüssig-Gleichgewichtsdiagramm des Kümmelsystems.	95
Abbildung 78: Schwankungsbereich des Kümmelsystems: Masse.	98
Abbildung 79: Schwankungsbereich des Kümmelsystems: Ausbeute.	98
Abbildung 80: Einfluss des Aufheizvorganges auf die Startbedingungen der Destillation von Lavendelblüten.	100
Abbildung 81: Bewertung der Präzision und Genauigkeit von Modellberechnungen (gestrichelte Linien) und Vergleich mit Labordaten (Punkte) der Dampfdestillation von Lavendelblüten.	101
Abbildung 82: Scale-Up Simulationen von Industrieprozessen.....	102
Abbildung 83: Optimierte simulierte Ausbeute des Kümmelsystems im Industriemaßstab.	103
Abbildung 84: Umsatz und Kosten der Dampfdestillation pro Zeit von Kümmel im Industriemaßstab.	104
Abbildung 85: Umsatz und Kosten der Dampfdestillation pro Zeit von Lavendel im Industriemaßstab.	105
Abbildung 86: FMEA für den betrachteten Fest-Flüssig-Extraktionsprozess.	108
Abbildung 87: Konturdiagramme für Komponente A (links) und Komponente D (rechts).....	109
Abbildung 88: Konturdiagramme für Komponente B (links) und Komponente C (rechts).....	110
Abbildung 89: Konturdiagramme mit Design Spaces für variierende Partikelgröße und Flussrate für Komponenten A, B, C und D.....	111

Abbildung 90: Schematische Funktionsweise eines digitalen Zwillings zur Prozesssteuerung.....	114
Abbildung 91: Eingliederung von Messtechnik und PAT für Prozess und Qualitätskontrolle.....	115
Abbildung 92: Lieferkette für pflanzliche Rohstoffe.	116
Abbildung 93: GWP der Rohmaterialbereitstellung für die Extraktion. Basierend auf Daten von [Kraatz 2013, Tongwane 2016, Zafeiridou 2018].....	117
Abbildung 94: Lösungsmittel-Einsparpotential eines typischen Industrieprozesses zur Extrakterstellung.....	118
Abbildung 95: Auswirkungen von Ertragsverbesserungen auf den spezifischen GWP von Extraktionsprozessen.....	118
Abbildung 96: Abhängigkeit der Extraktionsprozesse von indirekten CO ₂ -Emissionen aus der Stromerzeugung.	120
Abbildung 97: Portfoliodarstellung zum Vergleich von Herstellkosten und Global Warming Potential der Prozessoptimierungsansätze für Extrakte aus pflanzlichen Rohstoffen.	121
Abbildung 98: Schematische Einteilung von pflanzlichen Rohstoffen basierend auf den auftretenden Stofftransportlimitierungen.	123
Abbildung 99: Konzept einer mobilen und modularen Extraktionsanlage zur dezentralen Verarbeitung von Pflanzenmaterial.....	125

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auszug aus dem QTPP der Sakura Tablette [MHLW 2009].	21
Tabelle 2: Elutionsprogramm der HPLC-Anlage.	38
Tabelle 3 Übersicht einer erstellten Standardreihe.	38
Tabelle 4: Kennzahlen zur Risikobewertung der Kategorie Material.....	56
Tabelle 5: Risikobewertung der Selektivitätsfaktoren bezogen auf die drei Extraktkomponenten Inhaltsstoffgehalt, Nebenkomponten und Trockenrückstand.	58
Tabelle 6: Verhältnis von extrahierter Trockenmasse und Inhaltsstoffgehalt (Inhaltsstoff, ZK; Trockenrückstand, TR; Pflanzenmaterial, PM).....	66
Tabelle 7: Einfluss der Prozessparameter der PHWE auf das Extraktionsergebnis, das Verhältnis von Zielkomponente und Trockenrückstandsgehalt und den Anteil der Zielkomponente am Trockenextrakt w_r	72
Tabelle 8: Vergleich der erzeugten Extrakte. Die Angabe „Konzentration“ bezieht sich auf die Zielkomponente; „Ausbeute“ steht hier für Milligramm gewonnenes Zielprodukt pro Gramm trockenes Pflanzenmaterial.....	74
Tabelle 9: Betrachteter Bereich der Modellparameter für das Pareto Diagramm und betrachteter Einfluss.	90
Tabelle 10: Parameter der Genauigkeits- und Präzisionsstudie der Kümmelsimulation.	97
Tabelle 11: experimentelle Validierungsläufe.....	100
Tabelle 12: Zusammenfassung der modellbasierten Optimierungen für die Dampfdestillationen.	106
Tabelle 13: Vergleich der Zusammensetzung des Trockengehalts für zwei Betriebspunkte.....	112
Tabelle 14: Möglichkeiten der Extraktionsoptimierung.....	119

9. Literaturverzeichnis

- [Abu-Absi 2010] Abu-Absi, S. F., Yang, L., Thompson, P., Jiang, C., Kandula, S., Schilling, B., Shukla, A. A. (2010): *Defining process design space for monoclonal antibody cell culture*, *Biotechnol. Bioeng.*, 106 (6), 894–905, DOI: 10.1002/bit.22764
- [Amazon 2019a] Amazon: *Kümmelöl - reines ätherisches Öl von wesentlich. - 100% naturrein aus der Glasflasche (10ml)* <<http://www.amazon.de/dp/B07HDW7PG3>> (22.11.2019)
- [Amazon 2019b] Amazon: *Lavendelöl - reines ätherisches Öl von wesentlich. - 100% naturrein aus der Glasflasche (10ml)* <<http://www.amazon.de/dp/B06XW5XNPV>> (22.11.2019)
- [Aparna 2014] Aparna, V., Dineshkumar, K., Mohanalakshmi, N., Velmurugan, D., Hopper, W. (2014): *Identification of Natural Compound Inhibitors for Multidrug Efflux Pumps of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa Using In Silico High-Throughput Virtual Screening and In Vitro Validation*, *PloS one*, 9 (7), e101840, DOI: 10.1371/journal.pone.0101840
- [Atanasov 2015] Atanasov, A. G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.-M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., Temml, V., Wang, L., Schwaiger, S., Heiss, E. H., Rollinger, J. M., Schuster, D., Breuss, J. M., Bochkov, V., Mihovilovic, M. D., Kopp, B., Bauer, R., Dirsch, V. M., Stuppner, H. (2015): *Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review*, *Biotechnology Advances*, 33 (8), 1582–1614, DOI: 10.1016/j.biotechadv.2015.08.001
- [Badger und McCabe 1932] Badger, W. L., McCabe, W. L. (1932): *Elemente der Chemie-Ingenieur-Technik, Wissenschaftliche Grundlagen und Arbeitsvorgänge der chemisch-*

technologischen Apparaturen, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg

- [Baerns 1992] Baerns, M., Hofmann, H., Renken, A. (1992): *Lehrbuch der technischen Chemie, Chemische Reaktionstechnik*, 2.Aufl., Thieme, Stuttgart
- [Baerns 2013] Baerns, M. (2013): *Technische Chemie*. 2., erw. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, Bergstr
- [Banerjee 2012] Banerjee, K., Dasgupta, S., Utture, S. C., in *TOF-MS within Food and Environmental Analysis - Comprehensive Analytical Chemistry*, Vol. 58, Comprehensive Analytical Chemistry, Elsevier **2012**
- [Bart und Pilz 2011] Bart, H.-J., Pilz, S. (2011): *Industrial scale natural products extraction*, Wiley-VCH, Weinheim
- [BASF 2019] BASF: *BASF Online Report 2019*
<<https://report.basf.com/2019/en/>
- [Bayer 2019] Bayer: *Sustainability Report 2019*
<<https://www.investor.bayer.de/en/reports/sustainability-reports/>
- [BfArM 1994] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (1994): *Liste der Monographien der E-Kommission (Phyto-Therapie), die im Bundesanzeiger veröffentlicht sind*, DOI:
- [Bhanu 2015] Bhanu, Y. P. (2015): *Studies on the effect of rhizome size and protraits raised rhizome sprouts*, DOI:
- [Bionorica SE 2018] Bionorica SE (2018): *Beipackzettel Sinupret Extrakt*
- [BMBF 2014] Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (2014): *Wegweiser Bioökonomie – Forschung für biobasiertes und nachhaltiges Wirtschaftswachstum*

- [Boehringer Ingelheim 2020] Boehringer Ingelheim: *Corporate Social Responsibility Report*
<<http://csrreport.us.boehringer-ingelheim.com/>
- [Both 2014] Both, S., Chemat, F., Strube, J. (2014): *Extraction of polyphenols from black tea – Conventional and ultrasound assisted extraction, Ultrasonics Sonochemistry*, 21 (3), 1030–1034, DOI: 10.1016/j.ultsonch.2013.11.005
- [Braunschweig und Müller-Wenk 1993] Braunschweig, A., Müller-Wenk, R. (1993): *Ökobilanzen für Unternehmen, Eine Wegleitung für die Praxis*, Haupt, Bern
- [Buchbauer und Başer 2016] Buchbauer, G., Başer, K. H. C. (2016): *Handbook of essential oils, Science, technology, and applications*. Second edition, CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, FL
- [Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) 2016] Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI): *Phytopharmaka*
<<http://www.bpi.de/arbeitsbereiche/pflanzliche-arzneimittel/phytopharmaka/>> (13.12.2016)
- [Carmona und Soares Pereira 2013] Carmona, F., Soares Pereira (2013): *Herbal medicines: Old and new concepts, truths and misunderstandings, Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23 (2), 379–385, DOI: 10.1590/S0102-695X2013005000018
- [CDER 2001] Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2001): *Guidance for Industry - Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format*, DOI:
- [Cerpa 2008] Cerpa, M. G., Mato, R. B., José Cocero, M. (2008): *Modeling steam distillation of essential oils, AIChE J.*, 54 (4), 909–917, DOI: 10.1002/aic.11438
- [Chémat op. 2012] Chémat, F., Vorobiev, E., Lebovka, N. I. (op. 2012): *Enhancing extraction processes in the food*

industry, Contemporary food engineering series,
CRC Press, Boca Raton (Fla.)

- [Chémat und Fernandez 2012] Chémat, F., Fernandez, X. (2012): *La chimie des huiles essentielles, Tradition et innovation*, Vuibert, Paris
- [Chémat und Strube 2015] Chémat, F., Strube, J. (2015): *Green extraction of natural products, Theory and practice*, Green chemistry, Wiley VCH, Weinheim
- [Chmiel 2011] Chmiel, H. (2011): *Bioprozesstechnik*. 3., neu bearb. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- [CHMP und ICH] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), International Council for Harmonisation (ICH): *M 4 S Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Safety*
- [Chung und Wen 1968] Chung, S. F., Wen, C. Y. (1968): *Longitudinal dispersion of liquid flowing through fixed and fluidized beds*, *AIChE J.*, 14 (6), 857–866, DOI: 10.1002/aic.690140608
- [CMC-BWG 2009] CMC Biotech Working Group (CMC-BWG) (2009): *A Mab: A case study in bioprocess development*, DOI:
- [CMC-VWG 2012] CMC Vaccines Working Group (CMC-VWG) (2012): *A-VAX Applying Quality by Design to Vaccines*, DOI:
- [Cragg und Newman 2013] Cragg, G. M., Newman, D. J. (2013): *Natural products: a continuing source of novel drug leads*, *Biochimica et biophysica acta*, 1830 (6), 3670–3695, DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.02.008
- [Cravotto 2010] Cravotto, G., Boffa, L., Genzini, L., Garella, D. (2010): *Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants*, *Journal of Clinical*

- Pharmacy and Therapeutics*, 35 (1), 11–48, DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01096.x
- [Cressey 2017] Cressey, D. (2017): *Neonics vs bees*, *nature*, 2017 (551), 156–158, DOI:
- [DAB 2020] DAB (2020): *DEUTSCHES ARZNEIBUCH 2020 (DAB 2020)*, *Amtliche ausgabe*, DEUTSCHER APOTHEKER, [S.I.]
- [DECHEMA 2017] DECHEMA (2017): *Fortschrittliche alternative flüssig Brenn- und Kraftstoffe: Für Klimaschutz im globalen Rohstoffwandel*
- [Denny 1979] Denny, E. F. K. (1979): *Steam distillation of the superficial essential oils: Hypotheses from studies with lavenders and mints*, *Perfumer & Flavorist*, 4, 14-23, DOI:
- [Ditz 2016a] Ditz, R. et al. (2016): *Position Paper of European Working Group on „Phytoextracts – Products and Processes“, Proposal towards a new comprehensive Research Focus*, Frankfurt am Main
- [Ditz 2016b] Ditz, R. et al. (2016): *Position Paper of European Working Group on „Phytoextracts – Products and Processes“, Proposal towards a new comprehensive Research Focus*, Frankfurt am Main
- [Ecochain 2019] Ecochain: *Life Cycle Assessment (LCA) - Complete Beginner's Guide*
<<https://ecochain.com/knowledge/life-cycle-assessment-lca-guide/>> (02.01.2020)
- [EMA 2017] European Medicines Agency (EMA) (2017): *Assessment report: elmiron*, *Procedure No. EMEA/H/C/004246/0000*
- [EMA und FDA 2011] European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) (2011): *EMA-FDA pilot*

program for parallel assessment of Quality by Design applications, DOI:

- [Directive 2001/83/EC] European Union (EU): *on the Community code relating to medicinal products for human use*, Vol. 2001
- [FAO 2004] Food and Agriculture Organization (FAO) (2004): *Tumeric post harvest compendium*
- [FDA 2004] Food and Drug Administration (FDA) (2004): *Guidance for Industry, PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*
- [FDA 2006] Food and Drug Administration (FDA) (2006): *Guideline for implementation of Q9*
- [FDA 2007] Food and Drug Administration (FDA) (2007): *Target Product Profile-A strategic development tool*
- [FDA 2016] Food and Drug Administration (FDA) (2016): *Guidance for Industry - Botanical Drug Development*
- [Frick 2005] Frick, S., Kramell, R., Schmidt, J., Fist, A. J., Kutchan, T. M. (2005): *Comparative qualitative and quantitative determination of alkaloids in narcotic and condiment Papaver somniferum cultivars*, *Journal of natural products*, 68 (5), 666–673, DOI: 10.1021/np0496643
- [Geres 2020] Geres, R., Kohn, A., Lenz, S., Ausfelder, F., Bazzanella, A. M., Möller, A. (2020): *Roadmap Chemie 2050 - Auf dem Weg zu einer treibhausgasneutralen chemischen Industrie in Deutschland, DOI:*
- German Commission for Electrical, Electronic and Information Technologies of DIN and VDE (DKE): *Failure Mode and Effects analysis 2015 (IEC 56/1579/CD:2014)*

- [Gniewosz 2013] Gniewosz, M., Kraśniewska, K., Woreta, M., Kosakowska, O. (2013): *Antimicrobial activity of a pullulan-caraway essential oil coating on reduction of food microorganisms and quality in fresh baby carrot*, *Journal of food science*, 78 (8), 8, DOI: 10.1111/1750-3841.12217
- [Goedecke 2008] Goedecke, R. (2008): *Fluidverfahrenstechnik*, Wiley-VCH, Hoboken
- [Grathwohl 2001] Grathwohl, P. (2001): *Diffusion in natural porous media, Contaminant transport, sorption/desorption and dissolution kinetics*, 3.Aufl., Topics in environmental fluid mechanics, Vol. 1, Kluwer, Boston, Mass.
- [Gudi 2014] Gudi, G., Krähmer, A., Krüger, H., Hennig, L., Schulz, H. (2014): *Discrimination of Fennel Chemotypes Applying IR and Raman Spectroscopy: Discovery of a New γ -Asarone Chemotype*, *J. Agric. Food Chem.*, 62 (16), 3537–3547, DOI: 10.1021/jf405752x
- [Gudi 2015] Gudi, G., Krähmer, A., Koudous, I., Strube, J., Schulz, H. (2015): *Infrared and Raman spectroscopic methods for characterization of *Taxus baccata* L. – Improved taxane isolation by accelerated quality control and process surveillance*, *Talanta*, 143, 42–49, DOI: 10.1016/j.talanta.2015.04.090
- [Happyana und Kayser 2016] Happyana, N., Kayser, O. (2016): *Monitoring Metabolite Profiles of *Cannabis sativa* L. Trichomes during Flowering Period Using ¹H NMR-Based Metabolomics and Real-Time PCR*, *Planta medica*, 82 (13), 1217–1223, DOI: 10.1055/s-0042-108058
- [Harnischfeger 1983] Harnischfeger, G. (1983): *Bewährte Pflanzendrogen in Wissenschaft und Medizin*, Notamed Verl., Bad Homburg

- [Harrewijn 2000] Harrewijn, P., van Oosten, A. M., Piron, P. G. M. (2000): *Natural Terpenoids as Messengers*, Springer Netherlands, Dordrecht
- [Hofmeister 1988] Hofmeister, F. (1988): *Zur Lehre von der Wirkung der Salze*, *Archiv für pathologische Anatomie und Pathologie* (24), 247–260, DOI:
- [Huang 2009] Huang, J. et al. (2009): *Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development*, Vol. 382, International Journal of Pharmaceutics
- [Iacobellis 2005] Iacobellis, N. S., Lo Cantore, P., Capasso, F., Senatore, F. (2005): *Antibacterial activity of Cuminum cyminum L. and Carum carvi L. essential oils*, *Journal of agricultural and food chemistry*, 53 (1), 57–61, DOI: 10.1021/jf0487351
- [ICH 2017] International Council for Harmonisation (ICH) (2017): *eCTD Change Control Process*
- [ICH EWG 2009] ICH Expert Working Group (ICH EWG) (2009): *Pharmaceutical Development Q8(R2), ICH Harmonised Tripartite Guideline*
- [Icha 2019] Icha: *Entwicklung der spezifischen Kohlendioxid-Emissionen des deutschen Strommixe in den Jahren 1990-2018*
<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2019-04-10_cc_10-2019_strommix_2019.pdf> (29.01.2020)
- [Inouye 2009] Inouye, S., Takahashi, M., Abe, S. (2009): *Inhibitory Activity of Hydrosols, Herbal Teas and Related Essential Oils Against Filament Formation and the Growth of Candida albicans*, *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 50 (4), 243–251, DOI: 10.3314/jjmm.50.243
- [Ishikawa 1990] Ishikawa, K. (1990): *Introduction to quality control*, 3A Corp., Tokyo

- [Jamshidi Aidji und Morlock 2014] Jamshidi Aidji, M., Morlock, G. (2014): *Effect directed analysis of salvia officinalis*, DOI:
- [Jiang 2010] Jiang, C., Flansburg, L., Ghose, S., Jorjorian, P., Shukla, A. A. (2010): *Defining process design space for a hydrophobic interaction chromatography (HIC) purification step: Application of quality by design (QbD) principles*, *Biotechnol. Bioeng.*, 107 (6), 985–997, DOI: 10.1002/bit.22894
- [Joachim 2018] Joachim, H. (2018): *Papyrus Ebers, Das älteste Buch über Heilkunde*. aus d. Aegypt. z. erstenmal vollst. übers. von H. Joachim. Reprint 2018, De Gruyter, Berlin, Boston
- [Kassing 2012] Kassing, M., Jenelten, U., Schenk, J., Hänsch, R., Strube, J. (2012): *Combination of Rigorous and Statistical Modeling for Process Development of Plant-Based Extractions Based on Mass Balances and Biological Aspects*, *Chem. Eng. Technol.*, 35 (1), 109–132, DOI: 10.1002/ceat.201100268
- [Kaßing 2012a] Kaßing, M. (2012): *Process development for plant-based extract production*, *Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik*, Shaker, Aachen
- [Kaßing 2012b] Kaßing, M. (2012): *Process development for plant-based extract production*, *Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik*, Shaker, Aachen
- [Khan und Smillie 2012] Khan, I. A., Smillie, T. (2012): *Implementing a “Quality by Design” Approach to Assure the Safety and Integrity of Botanical Dietary Supplements*, *J. Nat. Prod.*, 75 (9), 1665–1673, DOI: 10.1021/np300434j
- [Klöpffer und Wagner 2010] Klöpffer, W., Wagner, B. O. (2010): *Atmospheric degradation of organic substances, Data for persistence and long-range transport potential*, Wiley-VCH, Weinheim, Chichester